



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Esmya (octan uliprystalu) we wskazaniu:
leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich
objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet
dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia**

Analiza weryfikacyjna

Nr AOTM-OT-4350-41/2014

Data ukończenia: 18.12.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gedeon Richter Plc.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Gedeon Richter Plc.)

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja /AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUB	nieprawidłowe krwawienia z macicy (z ang. <i>abnormal uterine bleeding</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
CD	Cena hurtowa brutto
CFB	zmiana w stosunku do stanu początkowego (z ang. <i>change from baseline</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence Interval</i>)
DDD	określona dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
ECM	macierz pozakomórkowa (z ang. <i>extracellular matrix</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GnRH	gonadoliberyna (z ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LA	leuprorelina
LCL	dolny przedział ufności (z ang. <i>lower confidence limit</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>low density lipoprotein</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD	średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (z ang. – <i>Mean Difference</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (z ang. – <i>Number Needed to Treat</i>)
OC	doustna antykoncepcja (z ang. <i>oral contraceptive</i>)
p.p.	punkt procentowy
PBAC	tabela obrazowej oceny poziomu krwawienia (z ang. <i>pictorial blood assesement chart</i>)
PLC	placebo
PLN	Polski złoty
QALY	rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>quality adjusted life-year</i>)
r.ż.	rok życia

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	(ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RSS	instrument podziału ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (z ang. <i>sensitivity analysis</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TVUS	USG przezpochwowe (z ang. <i>transvaginal ultrasound</i>)
UAE	embolizacja tętnic macicznych (z ang. <i>uterine artery embolization</i>)
UCL	górną przedział ufności (z ang. <i>upper confidence limit</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UPA	octan uliprystalu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	24
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	29
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	38
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	44
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	46
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	47
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	49
5. Ocena analizy wpływu na budżet	51
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	54
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	54
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	56
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	57
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	58
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	58
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	59
9.1. Rekomendacje kliniczne	59
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	59
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	61
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	62
11. Opinie ekspertów.....	64
12. Kluczowe informacje i wnioski	65
13. Źródła.....	70
13.1. Piśmiennictwo.....	70
13.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy	72
14. Załączniki	75

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-4610-169(3)/MKR/14
(15.10.2014)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Esmya (uliprystal acetate), tab. 5 mg; 28 tabl.; EAN 5909990958436

Wnioskowane wskazanie: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione
-

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Węgry

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Laboratoire HRA Pharma – EllaOne
Actavis – Ella
Actavis Specialty Pharmaceuticals - Fibrystal

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. AstraZeneca UK Ltd, Zoladex (Goserelinum)
2. Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o., Lucrin Depot (Leuprorelini acetat)
3. Ipsen Pharma, Diphereline SR (Triptorelinum)

Powyższe technologie posiadają zarejestrowane wskazanie w leczeniu mięśniaków macicy przed zabiegiem operacyjnym, natomiast żadna z tych technologii lekowych nie jest refundowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya (octanu uliprystalu), tabletki 5 mg, opakowanie 28 tabl., EAN 5909990958436 we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia, został przekazany do AOTM dnia 15 października 2014 r. pismem znak MZ-PLR-4610-169(3)/MKR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOR] et al. Octan uliprystalu (Esmya[®]) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Warszawa 2014
- [REDAKTOR] et al. Octan uliprystalu (Esmya[®]) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza kliniczna. HealthQuest Warszawa 2014
- [REDAKTOR] et al. Octan uliprystalu (Esmya[®]) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Warszawa 2014
- [REDAKTOR] et al., Octan uliprystalu (Esmya[®]) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Warszawa 2014
- [REDAKTOR] et al., Octan uliprystalu (Esmya[®]) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest Warszawa 2014

Pismem z dnia 20.11.2014 r., znak AOTM-OT-4350-41(5)/AGi_ACh_KD/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, firmy Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Dnia 16.12.2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-169(5)/MKR/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

W uzupełnieniu minimalnych wymagań Wnioskodawca odniósł się do wszystkich zgłoszonych przez Agencję uwag. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziałach 3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*, 4.3. *Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy* oraz 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze zawierające octan uliprystalu nie stanowiły jeszcze przedmiotu prac Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Produkty lecznicze z grupy selektywnych modulatorów receptora progesteronowego nie stanowiły jeszcze przedmiotu prac Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10, podział ze względu na umiejscowienie mięśniaka:

- D25 - Mięśniak gładkokomórkowy macicy
- D25.0 Mięśniak gładkokomórkowy podśluzówkowy macicy
- D25.1 Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy
- D25.2 Mięśniak gładkokomórkowy podsurowiczny macicy
- D25.9 Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nieokreślony

Mięśniaki macicy są łagodnymi nowotworami mięśni gładkich macicy. Są one zwykle zbudowane z mięśni i tkanki łącznej. Mięśniaki rozwijają się w myometrium (mięśniówka macicy) i nie są otorebkowane, ale tworzą pseudotorebkę z otaczającej ich mięśniówki macicy. Mięśniaki czasem tworzą skupiska, mogą być liczne i różnić się rozmiarami - od bardzo małych (ziarna prosa) do kilku cm średnicy.

Epidemiologia

Dokładne ustalenie liczby kobiet z mięśniakami macicy nie jest do końca możliwe, ponieważ u większości osób nie dają one objawów. Objętość mięśniaków zmniejsza się wraz z wiekiem co utrudnia wykonywanie badań pośmiertnych. W szerokim badaniu przeprowadzonym w USA zachorowalność wahała się od 2 do 12,8 przypadków na 1000 osób w ciągu roku. Częstość występowania podwyższa się wraz z wiekiem (Tabela 1), aby obniżyć się po menopauzie. Istnieją również różnice rasowe – u Afroamerykanek częstość występowania mięśniaków macicy jest wyższa, niż u kobiet rasy białej. Według polskiego przeglądu Knapp mięśniaki macicy występują klinicznie u 25% kobiet¹.

Tabela 1. Częstość występowania mięśniaków macicy w różnych grupach wiekowych wg Nurses Health Study.

Grupa wiekowa	Częstość rozpoznawania mięśniaków
25-29 lat	4,3/1000
30-34 lat	9/1000
35-39 lat	14,7/1000
40-44 lat	22,5/1000

Wiek oraz rasa są najistotniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia opisywanej choroby. Poniżej opisano pozostałe czynniki ryzyka, które mogą wpływać na zachorowalność:

- przedłużona ekspozycja na estrogeny (kobiety u których pierwsza miesiączka wystąpiła przed 13 r.ż. mają większe ryzyko wystąpienia mięśniaków, podawanie leków wywołujących hipostrogenizm wiąże się ze zmniejszeniem objętości guzów),
- rodność (ryzyko zmniejszone o 20-50% w przypadku urodzenia jednego dziecka i nawet 70-80% u kobiet, które urodziły więcej niż czwórkę dzieci),
- hormonoterapia – ekspozycja na egzogenne estrogeny i progesteron ma wpływ na rozwój mięśniaków. Badania dotyczące związku między doustną antykoncepcją hormonalną (OC)

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

a mięśniakami dały sprzeczne wyniki, które tłumaczy się heterogenicznością wiekową i rasową badanych grup oraz różnymi rodzajami doustnej antykoncepcji hormonalnej. W niektórych badaniach, u kobiet, które przyjmowały HTZ obserwowano zarówno brak wzrostu jak i możliwość przyspieszonego rozwoju i pojawienia się objawów.

- BMI – wyższe wartości tego wskaźnika wydają się wiązać z podwyższonym ryzykiem wystąpienia mięśniaków.
- palenie papierosów – u kobiet palących obserwuje się spadek ryzyka występowania mięśniaków nawet o 20-50%, może się to wiązać z zaburzeniem metabolizmu estrogenów.
- Inne: zespół policystycznych jajników, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze. ²

Etiologia i patogeneza

Wymienia się kilka różnych czynników zaangażowanych w patogenezę mięśniaków. Przede wszystkim estrogen i progesteron oraz ich receptory odpowiadają za rozwój tego łagodnego nowotworu. W rozwój mięśniaków mogą być też zaangażowane czynniki genetyczne, wymienia się kilka potencjalnych genów oraz epigenetyczne (metylacja DNA, modyfikacja histonów i microRNA). Zidentyfikowano również szereg cytokin o działaniu prozapalnym, czynników wzrostu oraz chemokin, które bezpośrednio lub poprzez stymulację wydzielania hormonów, wpływają na rozwój mięśniaka. W patogenezie ważną rolę odgrywa również ECM, tkanka mięśniaka zawiera szereg białek macierzy pozakomórkowej. Ryzyko zezłośliwienia mięśniaków wynosi 0,3-1%.

Mięśniaki powodują powiększenie i deformację macicy. Są one przyczyną powiększenia jamy macicy, a przez to endometrium, w związku z tym, krwawienia mają tendencję do nasilania się, chociaż cykl zachowuje regularność.

Obraz kliniczny

U przeważającej grupy kobiet nie występują objawy. Występowanie i ciężkość objawów zależą od lokalizacji, ilości i objętości mięśniaków. Poniżej opisano główne objawy.

a. Nieprawidłowe krwawienia z macicy

- głównie menorrhagia – obfite krwawienia miesięczne, ale także metrorrhagia - obfite krwawienia pozamiesiączkowe oraz menometrorrhagia – obfite krwawienia miesięczne i pozamiesiączkowe. Krwawienia mogą trwać nawet 6 dni i dłużej, średnia liczba podpasek zużywanych w ciągu dnia wg badania OUFET wynosiła 9 sztuk. Zwiększona utrata krwi u tych kobiet może wiązać się z rozwojem niedokrwistości z niedoboru żelaza.
- dysmenorrhea – bolesne miesiączkowanie pojawia się u znacznego odsetka kobiet z mięśniakami
- zarówno menorrhagia jak i dysmenorrhea występują częściej w przebiegu mięśniaka podśluzówkowego
- Niedokrwistość

b. Ból i inne objawy wynikające z ucisku w miednicy mniejszej (objawy są zależne od miejsca występowania mięśniaka)

- ból może być związany z uciskiem narządów, nerwów, kompresją moczowodu
- ból tylnej części nóg
- ból podczas stosunków płciowych
- uczucie pełności i ucisku, parcia naglące, częstomocz, zaparcia
- cuchnące upławy w przypadku mięśniaka rodzącego się do szyjki macicy

c. Zaburzenia reprodukcyjne i ciąży

- obecność mięśniaków może wpływać na płodność i przebieg ciąży. U niektórych ciężarnych kobiet z mięśniakami obserwuje się powikłania podczas porodu i po porodzie oraz porody przedwczesne. Obserwuje się nawracające poronienia, krwotoki podczas i po porodzie, zaburzenia czynności łożyska, zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego oraz cięć cesarskich.

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

- u większości pacjentek nie dochodzi do zmian w obrębie mięśniaków podczas ciąży i pozostają one bezobjawowe, u niektórych mogą one zmniejszyć lub nieznacznie zwiększyć swoją objętość

Diagnostyka

Rozpoznanie stawia się na podstawie wywiadu i badania lekarskiego. Celem badań diagnostycznych jest określenie wielkości macicy powiększonej przez mięśniaki oraz ich lokalizacji. Badaniami wykorzystywanymi w diagnostyce mięśniaków są:

- histerosalpingografia – wykrywanie mięśniaków znajdujących się w macicy lub zmieniających jej kształt. Badanie to jest łatwe w wykonaniu, ale inwazyjne i powoduje poważny dyskomfort u pacjentki
- ultrasonografia przezbrzuszną – najczęstsza metoda wykorzystywana w wykrywaniu i diagnostyce mięśniaków. Obrazowanie przezbrzuszną jest nieinwazyjne i daje szerokie pole widzenia, ale nie możliwe jest za jego pomocą wykrycie mięśniaków o średnicy poniżej 1cm.
- ultrasonografia przezpochwową (TVUS) – umożliwia wysokiej rozdzielczości obrazowanie i lokalizację mięśniaków o średnicy nawet 4-5 mm, metoda ta nie pozwala natomiast na obrazowanie uszypułowanych mięśniaków podsurowiczkowych lub usytuowanych wysoko w jamie brzusznej
- rezonans magnetyczny – najbardziej przydatna i dokładna technika, stosowany w przypadku, gdy TVUS nie jest diagnostyczna.
- histeroskopia – złoty standard w ocenie mięśniaków wpuklających się do jamy macicy. Metoda ta pozwala na dokładne określenie lokalizacji mięśniaków podśluzówkowych oraz uszypułowanych na szerokiej podstawie. Możliwa jest również wizualizacja zniekształceń endometrium spowodowanych przez mięśniaki śródścienne oraz wykazanie ujęć jajowodów przez sąsiadujące mięśniaki. Bardzo ważną zaletą tej metody jest również możliwość jednoczesnej interwencji, brak konieczności hospitalizacji i minimalna ilość powikłań.

Leczenie i cele leczenia

Tak jak wspomniano wcześniej, większość mięśniaków macicy nie daje objawów i w takim przypadku nie jest wymagana interwencja terapeutyczna, zaleca się jedynie obserwację. Wśród możliwych metod terapeutycznych w Polsce wymienić można farmakoterapię, embolizację naczyń macicznych (UAE) oraz zabieg operacyjny. Wybór metody zależy od nasilenia objawów, chorób współistniejących, planów posiadania dzieci, jak również dostępu do lekarzy o odpowiednim doświadczeniu i umiejętnościach.

Leczenie farmakologiczne

Celem leczenia farmakologicznego jest zmniejszenie objawów choroby bez ryzyka i powikłań zabiegów chirurgicznych. Jednocześnie można stosować kilka leków o różnym mechanizmie działania. Poniżej wymieniono główne grupy leków stosowanych w leczeniu objawów mięśniaków:

Antykoncepcja doustna (OC)

- stosowana w celu ograniczenia nieprawidłowych krwawień z macicy u kobiet powyżej 16 r.ż., w przypadku włączenia OC u kobiet przed 16 r.ż., obserwowano zwiększoną zachorowalność na mięśniaki macicy.

Wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel

- stosowany w celu ograniczenia nieprawidłowych krwawień z macicy, ograniczeniem stosowania są deformacje macicy występujące u niektórych kobiet z mięśniakami.

Agoniści hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)

- działają poprzez wywołanie stanu hipostrogenemii, w wyniku podawania doustnych GnRH następuje zmniejszenie krwawień oraz objawów uciskowych. Istnieje duża różnorodność odpowiedzi mięśniaków na GnRH, od 0 do 100% po 3-6 miesiącach terapii. Średni spadek objętości mięśniaków szacuje się na 50%.
- zastosowanie GnRH w leczeniu przedoperacyjnym wiąże się z możliwością wyboru mniej inwazyjnego zabiegu chirurgicznego (np. laparoskopii zamiast laparotomii) u kobiet, które na początku miały wskazania do bardziej inwazyjnego zabiegu. Wyniki przeglądu systematycznego wskazują również na nieco krótszy czas operacji, mniejszą utratę krwi i krótszy czas rekonwalescencji³.

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

- wśród działań niepożądanych przyjmowania GnRH wymienia się szereg objawów podobnych do objawów menopauzalnych, w tym: bóle głowy, uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się i utrata masy kostnej. Zmiany degeneracyjne w mięśniaku mogą wywoływać epizody bólu, gorączki i krwawienia, u niektórych pacjentek zmiany te mogą pojawiać się w naczyniach skutkując krwotokiem i stanem wymagającym ratowania życia.
- nie ma wystarczających dowodów na zalecenie GnRH w terapii przedoperacyjnej u wszystkich kobiet, a jedynie u tych z bardzo powiększoną macicą, anemią, w przypadku gdy cięcie w linii środkowej, zamiast w linii poprzecznej jest bardziej pożądane.³

Embolizacja

- zabieg jest zalecany w przypadku mięśniaków bogatych w naczynia na obwodzie i o słabo unaczynionym wnętrzu, odcięcie dopływu powoduje zawał i martwicę centralnej części mięśniaka. Z dostępu przez tętnicę udową wykonuje się zabieg zamknięcia naczynia doprowadzającego krew do mięśniaka lub naczyń macicznych, w pierwszym przypadku zabieg kończy się mniejszą ilością powikłań i bólu pooperacyjnego.
- zabieg ten może nie być wskazany dla kobiet planujących potomstwo.

Leczenie operacyjne

W przypadku mięśniaków dających ciężkie objawy, przy braku długotrwałej skuteczności leczenia, zabieg chirurgiczny pozostaje złotym standardem. O wyborze techniki leczenia decyduje rozmiar, lokalizacja, dolegliwości, schorzenia współistniejące oraz oczekiwania pacjentki i możliwości szpitala. Operacje histeroskopowe mogą być wykonywane w przypadku mięśniaków do 2 cm, wyłuszczenie mięśniaków drogą laparoskopową jest możliwe w przypadku mięśniaków podsurowiczkowych do 8 cm i śródściennych.

Histerektomia

- histerektomia jest radykalną metodą leczenia mięśniaków macicy, która łączy się ze zniesieniem objawów związanych z krwawieniem, uciskiem i bólem.
- w przypadku amputacji trzonu macicy wybiera się metodę laparoskopową, ponieważ jest związana z najszybszym powrotem do zdrowia. Histerektomia przezpochowa powinna być wykonywana jako pierwsza metoda ze względu na najmniejszą związaną z nią chorobowością, kosztami i najszybszym czasem powrotu do zdrowia, w pozostałych przypadkach wykonuje się histerektomię przezbrzuszną. Możliwe jest również laparoskopowe usunięcie macicy.
- ciężkie powikłania operacji występują u 5-10% pacjentek, wśród nich wymienić można: głęboką zakrzepicę, zakażenia rany, konieczność przetaczania krwi, ropnie wewnątrztrzewnowe.
- powszechność wykonywania histerektomii zmniejsza się wraz z opóźnieniem wieku posiadania potomstwa oraz dostępnością farmakoterapii objawów związanych z mięśniakami.

Miomektomia

- wskazana u kobiet, które chcą zachować macicę, wskazania co do poszczególnych metod zabiegu i leczenia przedoperacyjnego są podobne jak w przypadku histerektomii.
- wskaźnik skuteczności tego zabiegu jest wysoki, zabieg znacznie zwiększa płodność kobiet.
- miomektomia charakteryzuje się mniejszą ilością powikłań niż histerektomia, wśród nich wymienia się: gorączkę, infekcje, utratę krwi, uszkodzenia narządów jamy brzusznej.
- częstość nawrotów mięśniaków po miomektomii wynosiła 15-30%.

Źródło:
4 5 6

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, wie kość opakowania, EAN	Esmya, 5 mg x 28 tabl. = 140 mg, EAN 5909990958436
Substancja czynna	octan uliprystalu
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	<p><u>Endometrium</u> Octan uliprystalu wywiera bezpośredni wpływ na endometrium. W przypadku rozpoczęcia leczenia podczas cyklu miesięczkowego przy dawce dobowej wynoszącej 5 mg u większości pacjentek (w tym pacjentki z mięśniakiem) pierwsza miesiączka będzie występowała aż do jej zakończenia, jednak kolejna pojawi się dopiero po zaprzestaniu leczenia. Po zakończeniu leczenia za pomocą octanu uliprystalu cykle menstruacyjne powinny powrócić w ciągu 4 tygodni. Bezpośrednie działanie na endometrium skutkuje wystąpieniem swoistych tkankowo zmian histologicznych zwanych „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (ang. „Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes”, PAEC). Obraz histologiczny charakteryzuje się zwykle obecnością nieaktywnych i słabo proliferujących komórek nabłonka związanych z asymetrią rozrostu zrębu i nabłonka, wywołującą istotne, torbielowate rozszerzenie gruczołów z towarzyszącym wpływem estrogeny (mitotyczny) i progestyny (wydzielnicze) na komórki nabłonka. Podobny schemat odnotowano u około 60% pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu przez okres 3 miesięcy. Zmiany te ustępują po zaprzestaniu leczenia. Nie należy mylić ich z przerostem endometrium. U około 5% pacjentek w wieku rozrodczym, u których występowały obfite miesiączki, nastąpił wzrost grubości endometrium powyżej 16 mm. U około 10–15% pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu endometrium może ulec pogrubieniu (>16 mm) podczas trwania leczenia. Po zakończeniu leczenia pogrubienie to ustępuje, a miesiączka powraca. Jeśli pogrubienie endometrium utrzymuje się przez okres powyżej 3 miesięcy od zakończenia leczenia i ponownego wystąpienia miesiączki, może zająć konieczność zbadania przyczyny w ramach standardowego postępowania klinicznego w celu wykluczenia chorób podstawowych.</p> <p><u>Mięśniaki</u> Octan uliprystalu wywiera bezpośrednie działanie na mięśniaki, powodując redukcję ich wielkości na drodze hamowania proliferacji komórek i indukcji apoptozy.</p> <p><u>Przysadka mózgowa</u> Dawka dobowo octanu uliprystalu wynosząca 5 mg powoduje u większości pacjentek zahamowanie owulacji, co warunkuje utrzymanie poziomu progesteronu o wartości około 0,3 ng/ml. Dawka dobowo octanu uliprystalu o wartości 5 mg u większości pacjentek powoduje częściowy spadek stężenia FSH, jednak stężenie estradiolu w surowicy zostaje utrzymane w ramach środkowego okresu fazy pęcherzykowej cyklu i jest ono bliskie stężeniu występującemu u pacjentek otrzymujących placebo. Podczas 3- miesięcznego okresu leczenia, octan uliprystalu nie wpływa na stężenia hormonów TSH, ACTH i prolaktyny.</p>

Źródło: ChPL Esmya

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	CENTRALNA
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	23 luty 2012 r.
Wnioskowanie wskazanie	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>W leczeniu stosuje się jedną tabletkę 5 mg przyjmowaną doustnie raz na dobę przez okres do 3 miesięcy.</p> <p>To 3-miesięczne leczenie można raz powtórzyć. Ponowne leczenie należy rozpocząć możliwie jak najszybciej podczas drugiej miesiączki po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia.</p> <p>Cykle leczenia należy zawsze rozpoczynać w ciągu pierwszego tygodnia miesiączki.</p> <p>Z powodu braku długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa, długość leczenia nie powinna</p>

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

	być dłuższa niż 2 cykle leczenia po 3 miesiące. Jeżeli pacjentka pominie dawkę, powinna jak najszybciej przyjąć octan uliprystalu. Jeżeli dawkę pominięto ponad 12 godzin temu, pacjentka nie powinna przyjmować pominiętej dawki tylko wznowić zwykły schemat dawkowania.
Wskazania wg ChPL	Octan uliprystalu jest wskazany w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza, mikrokrystaliczna, mannitol, kroskarmeloza sodowa, talk, magnezu stearynian). Cięża i karmienie piersią. Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym pochodzeniu lub o etiologii innej niż związana z mięśniakami macicy. Rak macicy, szyjki macicy, jajnika lub piersi.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Esmya

Wskazanie wnioskowane przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego różni się od wskazania w ChPL, jest ono ograniczone do populacji dorosłych kobiet do 40 r.ż. i brzmi następująco: „Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia”.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	Odpłatność ryczałtowa
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	NIE

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 19 listopada 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu mięśniaków macicy. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 7 lat oraz publikacji w języku polskim i angielskim. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę. Wnioskodawca w analizie nie uwzględnił rekomendacji wydanej w 2009 r. przez The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists.

Przeszukano następujące źródła danych:

- Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
- The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>]
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
- New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/>]
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada [<http://sogc.org/>]
- Institute for rational pharmacotherapy (IRF) [<http://www.irf.dk/>]
- ECRI Institute [www.ecri.org]
- strony polskich towarzystw naukowych takich jak Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy oraz Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu mięśniaków macicy i 1 raport NICE 2007 dotyczący leczenia obfitych krwawień miesięczkowych. Przy analizie rekomendacji należy mieć na uwadze, że octan uliprystalu został dopuszczony do obrotu w roku 2012.

Do technologii stosowanych w leczeniu mięśniaków macicy zacytowane źródła zaliczają:

- a) leczenie operacyjne:
 - histerektomia
 - miomektomia
- b) leczenie farmakologiczne objawów:
 - analogi GnRH
 - progestageny
 - selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM)
 - selektywne modulatory receptora progesteronowego (SPRM)
 - wewnątrzmaciczny system uwalniania lewonorgestrelu (LNG-IUD)
 - złożone doustne tabletki antykoncepcyjne
 - kwas traneksamowy
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
 - danazol
 - noretysteron
 - etamsylat

inne metody leczenia:

- embolizacja tętnic macicznych
- ablacja endometrium
- leczenie za pomocą wiązki ultradźwięków z użyciem rezonansu magnetycznego.

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy (poziom dowód: A - ustanowiony dowód naukowy lub doniesienia oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych, B - przypuszczenia naukowe lub oparte na ograniczonych i niespójnych dowodach naukowych, C - niska jakość dowodu lub konsensus lub opinie ekspertów)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Wymienienie UPA wśród interwencji
Polska	Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy, 2012 ⁷	<p>Standardem terapii mięśniaków macicy nadal pozostaje leczenie operacyjne.</p> <p><u>Leki zarejestrowane w leczeniu mięśniaków macicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - analogi GnRH <p>Terapia trwająca 3-6 miesięcy prowadzi do zmniejszenia objętości mięśniaków i macicy o ok. 50%. Ponadto dochodzi do zmniejszenia objawów uciskowych, zlikwidowania obfitych miesiączek oraz złagodzenia dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej. Efekty leczenia bardzo szybko ustępują po przerwaniu terapii. Ze względu na istotne objawy niepożądane i brak trwałego efektu leczenia, terapię tę stosuje się przede wszystkim jako przygotowanie do operacyjnego usunięcia mięśniaków macicy, szczególnie w przypadkach głębokiej niedokrwiistości przedoperacyjnej lub znacznie powiększonej macicy. Według metaanaliz Cochrane czas operacji oraz hospitalizacji uległ skróceniu. Utrata krwi w czasie zabiegu była mniejsza. Zabiegi w ocenie operatorów były łatwiejsze technicznie, większy odsetek operacji można było przeprowadzić drogą pochwową lub z cięcia poprzecznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> - octan uliprystalu <p>Stosowanie UPA w porównaniu z placebo skutkowało istotnie częstszym zahamowaniem krwawienia z macicy oraz znamienne większą redukcją objętości mięśniaków. Lekami z wyboru i jednocześnie złotym standardem w tym wskazaniu przestają być analogi GnRH, ponieważ UPA ma porównywalną skuteczność do GnRH, a jednocześnie jest lepiej tolerowany podczas długiego stosowania (stosowanie doustne oraz korzystniejszy profil działań niepożądanych) i daje trwalszy efekt. Zaleca się rozpocząć leczenie w ciągu pierwszego tygodnia cyklu miesiączkowego. Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia trwającego dłużej niż 3 miesiące.</p> <p><u>Leki niezarejestrowane w leczeniu mięśniaków macicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM) <p>Zauważono tendencję do redukcji wielkości guzów, jednak nie wykazano istotności statystycznej tego efektu. Wpływ SERM na komórki mięśniaków gładkokomórkowych jest kontrowersyjny.</p> <ul style="list-style-type: none"> - wewnątrzmaciczny system uwalniania lewonorgestrelu (LNG-IUD) <p>Większość dostępnych badań obserwacyjnych wskazuje na korzystny wpływ stosowania LNG-IUD u pacjentek z mięśniakami macicy i towarzyszącymi im obfitymi krwawieniami z macicy, polegający na znamiennej redukcji utraty krwi miesiączkowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> - doustna antykoncepcja hormonalna <p>Brak wiarygodnych dowodów skuteczności w leczeniu mięśniaków. Mięśniaki macicy nie są przeciwwskazaniem do zastosowania tej metody antykoncepcji.</p> <ul style="list-style-type: none"> - kwas traneksamowy <p>Nieliczne badania wskazują na skuteczność w redukcji krwawienia podczas zabiegu wyluszczenia mięśniaków macicy. Od ponad 40 lat kwas traneksamowy znajduje zastosowanie w ginekologii, a wytyczne NICE rekomendują jego stosowanie w leczeniu obfitych krwawień miesiączkowych. Odnotowano jednak skutki uboczne terapii, takie jak gorączka czy bóle brzucha.</p> <ul style="list-style-type: none"> - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <p>Mogą istotnie zmniejszać obfitość nieprawidłowych krwawień z macicy, brak jednak dowodów na skuteczność leków z tej grupy u pacjentek z mięśniakami macicy.</p> <ul style="list-style-type: none"> - danazol <p>Występuje szereg prac o mniejszej sile dowodowości sugerujących istnienie korzyści takiego leczenia w niektórych sytuacjach klinicznych. Wykazuje dokuczliwe i źle tolerowane przez pacjentki działania uboczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> - hormonalna terapia zastępcza <p>Literatura przedmiotu zawiera nieliczne wyniki badań. Obecność mięśniaków macicy nie jest przeciwwskazaniem do tej terapii.</p>	+
Polska	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, 2012 ⁸	<p>Rekomendacja dotyczy selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM). Różnorodność objawów, zróżnicowane ich nasilenie oraz także oczekiwania pacjentek co do zachowania narządu lub płodności niezależnie od wieku kobiet sprawiają, że w leczeniu zabiegowym wykorzystuje się wiele metod operacyjnych. Metody małoinwazyjne zarówno endoskopowe jak i oparte o ostre niedokrwienie macicy zyskują coraz większą popularność wśród</p>	+

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

		<p>chorych oraz leczących.</p> <p>Octan uliprystalu Efektowi terapeutycznemu, który jest porównywalny z obserwowanym przy stosowaniu analogów GnRH, nie towarzyszą objawy subiektywne, a przede wszystkim metaboliczne będące następstwem hipostrogenizmu. Drugim ważnym wyróżnikiem tego leku jest długo trwający efekt leczniczy oraz rzadko występujące działania uboczne.</p>	
Francja	College National des Gynecologues et Obstetriciens Francais, 2012 ⁹	<p>Leczenie objawów mięśniaków macicy: terapią I rzutu są metody chirurgiczne a nie wyłącznie farmakoterapia.</p> <p>W przypadku innych rodzajów mięśniaków niż podśluzówkowe można zastosować: progestageny, LNG-IUD, kwas traneksamowy, NLPZ lub analogi GnRH. Danazol nie jest rekomendowany. (C) SPRM w momencie powstania wytycznych były w fazie oceny i na krótko przed publikacją wytycznych zostały zarejestrowane w leczeniu mięśniaków.</p> <p>Miomektomia jest wskazana w przypadku mięśniaków śródściennych i podsurowicznych dających objawy, histerektomia jest najskuteczniejszą metodą leczenia objawów mięśniaków u kobiet w wieku okołomenopauzalnym.</p> <p>Embolizacja tętnic macicznych jest rekomendowaną metodą leczenia mięśniaków macicy dających objawy u kobiet nie planujących ciąży w przyszłości. (A) Izolowana ligacja laparoskopowa tętnic macicznych jest potencjalną alternatywą dla leczenia mięśniaków, ale mniej skuteczną niż embolizacja. (B) Ablację endometrium drugiej generacji można zastosować w leczeniu mięśniaków podśluzówkowych u kobiet nieplanujących ciąży w przyszłości. (B)</p>	-
USA	Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide, 2012 ¹⁰	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ablacja endometrium może być skuteczną metodą leczenia w przypadku kobiet z mięśniakami macicy typu 2 oraz obfitymi krwawieniami miesięczkowymi (HMB), które nie planują ciąży w przyszłości. (A) Przedoperacyjne stosowanie agonistów GnRH ułatwia proces leczenia niedokrwiistości u kobiet planujących operację mięśniaków podśluzówkowych. (A) 2. Hormonalne środki zawierające progestageny takie jak: złożone doustne tabletki antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne zawierające lewonorgestrel (LNG-IUS) lub octan medroksyprogesteronu w formie depot, mogą skutecznie leczyć nieprawidłowe krwawienia z macicy (AUB) oraz zmniejszyć tempo rozrostu mięśniaków podśluzówkowych. (B) 3. U kobiet planujących ciążę w przyszłości, miomektomię brzuszną należy rozważyć, gdy stwierdzono co najmniej 3 mięśniaki podśluzówkowe lub w przypadku, gdy miomektomia histeroskopowa mogłaby spowodować duże uszkodzenia powierzchni endometrium. (B) Miomektomia histeroskopowa skutkująca usunięciem całego mięśniaka jest skuteczną metodą łagodzenia obfitego krwawienia miesięczkowego (HMB). (B). Jeśli wykonano miomektomię histeroskopową w celu zmniejszenia nieprawidłowych krwawień z macicy (AUB) i zachowanie płodności w przyszłości nie jest konieczne, jednoczesna ablacja endometrium może zmniejszyć ryzyko kolejnych operacji macicy. (B) 4. U kobiet w wieku okołomenopauzalnym, u których stwierdzono mięśniaki podśluzówkowe oraz nieprawidłowe krwawienia z macicy (AUB), można rozważyć supresyjną terapię agonistami GnRH lub inną terapię, którą można kontynuować w sposób ciągły lub przerywany aż do menopauzy. (C) 	-
USA	American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008 ¹¹	<p>Histerektomia jest jedyną terapią umożliwiającą pełne wyleczenie i eliminację możliwych nawrotów choroby. Zastosowanie alternatywnych metod leczenia musi być wyważone pod względem takich czynników jak ryzyko nawrotów i zachowanie płodności. Wykonanie histerektomii jest również możliwe w przypadku wystąpienia komplikacji.</p> <p><u>Alternatywne dla histerektomii metody leczenia mięśniaków macicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Miomektomia brzuszna jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla histerektomii w leczeniu kobiet z mięśniakami macicy dającymi objawy. (A) - Embolizacja tętnic macicznych jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia mięśniaków macicy dla grupy kobiet chcących zachować macicę. (A) - Analogi GnRH stosowane na 2-3 miesiące przed operacją wykazały skuteczność w poprawie parametrów hematologicznych, skróceniu czasu operacji oraz hospitalizacji, a także zmniejszeniu utraty krwi oraz bólu pooperacyjnego. (A) - Wyniki wielu badań wskazują na to, że infiltracja wazopresyny do błony mięśniowej macicy (myometrium) zmniejsza utratę krwi podczas miomektomii. (A) - Rozpoznanie kliniczne szybko rosnących mięśniaków nie powinno być uznane za wskazanie do przeprowadzenia miomektomii lub histerektomii. (B) - Miomektomia histeroskopowa jest akceptowalną metodą leczenia AUB związanego z mięśniakami. (B) <p>Terapia hormonalna może powodować niewielki wzrost mięśniaka macicy, jednak wydaje się, że nie ma to wpływu na objawy kliniczne. Dlatego z terapii hormonalnej nie należy rezygnować u kobiet, które potrzebują takiej terapii. (C)</p>	-
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence,	<p>Wytyczne przedstawiają metody leczenia obfitych krwawień miesięczkowych (HMB). Nie zidentyfikowano dowodów łączących HMB ze stylem życia. Pacjentkom z dużymi mięśniakami macicy oraz HMB, jak również z innymi istotnymi objawami (tj. ból podczas miesiączkowania, odczuwanie ucisku w podbrzuszu), zalecane jest rozważenie przeprowadzenia operacji lub embolizacji tętnic macicznych jako leczenia pierwszego wyboru. (C)</p>	-

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

	2007 ¹²	<p><u>Leczenie farmakologiczne:</u> Rozważane w przypadku braku nieprawidłowości strukturalnych lub histologicznych macicy lub w przypadku mięśniaków o średnicy mniejszej niż 3 cm, które nie powodują zniekształcenia jamy macicy. (C)</p> <ul style="list-style-type: none"> - lewonorgestrel (LNG-IUS) stosowane długoterminowo (przez co najmniej 12 miesięcy), - złożone doustne środki antykoncepcyjne, - progestageny doustne, - iniekcje progestagenów długodziałających - kwas traneksamowy, - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ), - noretysteron, - danazol lub etamsylat nie powinny być stosowane rutynowo w HMB. (A) <p>W przypadku wskazań do zastosowania farmakoterapii należy rozważyć wybór leku w następującej kolejności: LNG-IUS (A), kwas traneksamowy (A) lub NLPZ (A) lub złożone środki antykoncepcyjne (B), noretysteron (A) lub długodziałające progestageny (A).</p> <p><u>Inne metody leczenia HMB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Miomektomia i embolizacja tętnic macicznych zalecane są pacjentkom z mięśniakami macicy powodującymi HMB, które chcą zachować swoją macicę. (B) - Leczenie analogami GnRH przed przeprowadzeniem histerektomii lub miomektomii trwające od 3 do 4 miesięcy powinno być rozważone, gdy mięśniaki macicy powodują powiększenie lub zniekształcenie macicy. (A) - Leczenie analogami GnRH należy przerwać niezwłocznie, gdy u pacjentki zaplanowano przeprowadzenie embolizacji tętnic macicznych. (C) 	
Hong Kong Chiny	The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists, 2009 ¹³	<p>Zalecany jest indywidualny dobór procedury leczniczej do sytuacji klinicznej pacjentki. Brak jest porównań nowych technologii względem histerektomii lub miomektomii.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analogi GnRH mogą być stosowane w krótkim okresie w celu ułatwienia histerektomii lub miomektomii. (A) - Brakuje wystarczających danych aby rekomendować konkretną terapię farmakologiczną do stosowania w długim okresie spośród następujących: analogi GnRH, progestageny, mifepriston, SERM, SPRM. <p><u>Leczenie operacyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Histerektomia i miomektomia pozostają głównymi procedurami chirurgicznymi w leczeniu mięśniaków. (C) - Miomektomia histeroskopowa jest mało inwazyjną procedurą leczniczą stosowaną w leczeniu mięśniaków oraz HMB u pacjentek chcących zachować płodność. (C) <p><u>Pozostałe metody lecznicze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - embolizacja tętnic macicznych - leczenie za pomocą wiązki ultradźwięków - mioliza oraz ablacja ultradźwiękami nie są zalecane ze względu na charakter eksperymentalny procedur. (C) 	-

Interwencje stosowane w ocenianym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych

W trakcie postępowanie wystąpiono łącznie do 7 ekspertów klinicznych. Uzyskano 1 stanowisko i 1 odpowiedź od eksperta ze wskazaniem 2 innych ekspertów.

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego [redacted] na temat interwencji stosowanych w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.

Leczenie	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Zabieg operacyjny z leczeniem przedoperacyjnym preparatem Esmya	Lista stosowanych obecnie w Polsce i do tego wskazanie zarejestrowanych technologii medycznych w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy obejmuje: 1.Octan uliprystalu – około 90% 2.Analogi GnRH – około 10% Podane przybliżone odsetki są oszacowaniem własnym	Analogi GnRH	Esmya	Esmya Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? Fertility and Sterility 2014; 1-9	Esmya - Dębski R, Kotarski J, Paszkowski T i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy. Przegląd Menopauzalny 2012;2: 73–80. - Dębski R, Kotarski J, Paszkowski T i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. Ginekol Pol. 2012;83:555-557
Odroczony zabieg operacyjny pacjentka ze względu na swój stan zdrowia nie może być w danym momencie operowana i wymaga leczenia zachowawczego mięśniaków do czasu wykonania operacji		NLPZ Kwas traneksamowy Doustna antykoncepcja hormonalna Danazol	NLPZ		

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo	-	Brak uwag
Leuprorelina	Inny lek zarejestrowany w leczeniu mięśniaków macicy u pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, nie jest on refundowany, ale posiada badania bezpośrednie z octanem uliprystalu	Lek nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

W trakcie procedowania wniosku Agencja wskazując niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388) wskazała, iż w analizie wnioskodawcy jako komparator opisano jedynie leuprorelinę, która jest lekiem nier refundowanym w przedmiotowym wskazaniu, pomijając inne również nier refundowane substancje czynne takie jak tryptorelina i goserelina ale przede wszystkim pomijając inne aktywne i refundowane komparatory (np. zabieg operacyjny, kwas traneksamowy, NLPZ i progesteron). W odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego przekazanej przez MZ pismem z dnia 16.12.2014 znak: MZ-PLR-4610-169(5)/MKR/14 podmiot wskazuje na fakt, że analogi GnRH są jedynymi lekami zarejestrowanymi w leczeniu kobiet **zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego mięśniaków macicy**. Zdaniem Wnioskodawcy zastosowanie leku Esmya w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy wiąże się (zgodnie z opinią ekspertów) z takimi korzyściami klinicznymi jak: możliwość wykonania miomektomii zamiast histerektomii, możliwość wykonania miomektomii metodą laparoskopową, możliwość wykonania jednoczesnej miomektomii histeroskopowej, wyprowadzenie pacjentki z anemii, mniejsza utrata krwi podczas operacji oraz mniejsze ryzyko transfuzji. Wg Wnioskodawcy, ze względu na wskazanie w leczeniu operacyjnym, leczenie mięśniaków nie może być uznane za terapię alternatywną.

Biorąc pod uwagę fakt, że produkt leczniczy Esmya jest zarejestrowany w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich **objawów mięśniaków macicy** oraz to, że kwas traneksamowy, NLPZ i progesteron mają rejestrację wskazującą na leczenie objawowe bólu i krwawień związanych z mięśniakami czyli leczenie objawowe bez względu i bez warunku wykonania zabiegu operacyjnego należy uznać, iż mogą one zostać uznane za leczenie alternatywne. Jednocześnie należy zaznaczyć, że wykonanie zabiegu operacyjnego w możliwie najbliższym, dogodnym terminie, a tym samym zniesienie objawów związanych z mięśniakami wskazuje na to, iż również miomektomia bądź histerektomia mogą być komparatorem dla terapii Esmya. Podobną strategię przyjęto w przeglądzie CADTH 2013¹⁴, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego. W kryteriach selekcji dla komparatora włączono **wszystkie dostępne interwencje farmakologiczne oraz metody inwazyjne wykorzystywane w leczeniu mięśniaków macicy**. Również ekspert, od którego AOTM uzyskała stanowisko, wskazuje na NLPZ, kwas traneksamowy, doustną antykoncepcję hormonalną i danazol jako technologie medyczne stosowane przed odroczonej zabiegami, które w przypadku refundacji zostaną zastąpione przez lek Esmya.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do przeglądu wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny: CADTH 2013

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające bezpieczeństwo i efektywność kliniczną octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
CADTH 2013 ¹⁴ Źródła finansowania: Health Canada oraz rządy następujących stanów: Alberta, Kolumbia Brytyjska, Manitoba, Nowy Brunzwik, Nowa Fundlandia i Labrador, Terytoria Północno-Zachodnie, Nowa Szkocja, Nunavut, Wyspa Księcia Edwarda, Saskatchewan i Yukon	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu i bazy danych objęte wyszukiwaniem: EMBASE (od 1974 do 04.06.2013), Ovid MEDLINE (In-Process & Other Non-Indexed Citations), Ovid MEDLINE (od 1946 do 04.06.2013), PubMed, clinicaltrials.gov. Uaktualnianie wyszukiwania do 16.10.2013	Populacja: kobiety w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy, kwalifikujące się do zabiegu chirurgicznego. Porównane interwencje: wszystkie dostępne interwencje farmakologiczne oraz metody inwazyjne wykorzystywane w leczeniu mięśniaków macicy. Punkty końcowe: wpływ na jakość życia; kontrola objawów mięśniaków; kontrola krwawienia; liczba pacjentek, które nie poddały się operacji po zakończeniu leczenia; liczba unikniętych zabiegów inwazyjnych; ustąpienie anemii jeśli występowała; objętość mięśniaków i macicy; bezpieczeństwo. Metodyka badań: publikowane i niepublikowane RCT.	Włączone badania: 5 raportów przedstawiających wyniki z dwóch badań RTC (PEARL I oraz PEARL II) Kluczowe wyniki: w PEARL I statystycznie więcej pacjentek było leczonych octanem uliprystalu osiągnęło PBAC < 75 w porównaniu do placebo (różnica: 72,7%; 95% CI, 55,1%- 83,2%). W PEARL II nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic między UPA a LA w analizie PP pacjentów z PBAC < 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 amenorrhea (różnica: 67,2%; 95% CI, 50,2% do 77,0%), natomiast w PEARL II nie zaobserwowano znaczącej różnicy pomiędzy UPA a LA (-5,2%; 95% CI, -18,7% do 8,6%), jednak czas do wywołania amenorrhea był krótszy w grupie UPA (6-15 dni) niż w grupie LA (14-28 dni). Wnioski autorów przeglądu: Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu systematycznego octan uliprystalu zmniejsza krwawienia z macicy u większej liczby pacjentek niż placebo (PEARL I), oraz w podobnym stopniu jak GnRH tj. leuprorelina (PEARL II). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu systematycznego octan uliprystalu jest nie gorszy niż leuprorelina przyjmując predefiniowany margines non-inferiority 20% w badaniu PEARL II.

Wyjaśnienie skrótów: PBAC – z ang. pictorial blood loss assessment chart – tabela obrazowej oceny poziomu krwawienia, LA – leuprorelina, UPA – octan uliprystalu

3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*

W analizie klinicznej wnioskodawcy 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).

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

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwóch badaczy. 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 dwóch spośród autorów.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 3.11.2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo octanu uliprystalu we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośle kobiety, w wieku rozrodczym, z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy, przed leczeniem operacyjnym subpopulacja w wieku do 40 r.ż. (w miarę dostępności danych)	kobiety w wieku pomenopauzalnym, brak mięśniaków macicy w rozpoznaniu klinicznym,
Interwencja	octan 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.

Wnioskodawca bez wystarczającego uzasadnienia w swoich kryteriach selekcji wykluczył środki lecznicze stosowane w terapii mięśniaków macicy, poza leuproreliną. Tym samym wykluczono inne analogi GnRH oraz leczenie objawowe stosowane w terapii mięśniaków macicy, w tym leki refundowane w Polsce. Stanowi to duże ograniczenie przedstawionych analiz.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W toku przeszukiwań baz danych autorzy analiz wnioskodawcy zidentyfikowali dwa randomizowane badania kliniczne octanu uliprystalu: PEARL I oraz PEARL II, które spełniały kryteria kwalifikacji do przeglądu. Były to badania z randomizacją z grupami równoległymi, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Populacja badana, która odpowiada wnioskowanej technologii (grupa przyjmująca UPA w dawce 5 mg/dzień i grupa przyjmująca placebo/leuprolelinę) liczyła 143 pacjentki w badaniu PEARL I i 198 w badaniu PEARL II, czas trwania badania wynosił 12 tygodni fazy zaślepionej i kontynuowanie obserwacji do 38 tygodnia w obydwóch badaniach. Faza zaślepiona odpowiadała zatem jednemu cyklowi przyjmowania leku.

Do oceny krwawienia posłużono się skalą **PBAC** (tabela obrazowej oceny poziomu krwawienia). Pacjentki zostały wyposażone w standardowe materiały sanitarne i codziennie rejestrowały w tabeli ilość stosowanych podpasek oraz tamponów oraz stopień ich zakrwawienia.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dla octanu uliprystalu wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
PEARL I ¹⁵ <u>Źródło finansowania:</u> <u>PregLem</u>	Wieloośrodkowe (38), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - 12 tygodni faza zaślepiona - obserwacja po zakończeniu leczenia w 17, 26 i 38 tyg. badania H ₀ superiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	octan uliprystalu 5 mg/dzień (N=95) octan uliprystalu 10 mg/dzień (N=94)*	placebo (N=48)	<u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety w wieku 18-50 lat o BMI w przedziale 18-40 (kg/m ²), - wynik wg skali PBAC >100 w pierwszych 8 dniach miesiączki, - anemia powiązana z mięśniakami, definiowana jako poziom hemoglobiny ≤ 10,2 g/dl, anemia bez makrocytozy, - wie kość macicy podobna do wie kości macicy co najwyżej w 16 tygodniu ciąży, - przynajmniej jeden mięśniak o średnicy w przedziale 3 - 10 cm (mierzony przy użyciu USG), - wszystkie pacjentki kwalifikowały się do leczenia operacyjnego, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - operacje macicy przeprowadzone w przeszłości (poza cięciem cesarskim oraz konizacją szyjki macicy), - ablacja endometrium lub embolizacja tętnic macicznych, - nowotwory ginekologiczne (obecnie lub w przeszłości), - obecny rozrost śluzówki macicy, - Hb ≤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 o średnicy ≥4cm (pomiar USG), - leczenie w przeszłości lub obecnie SPRM lub agonistami GnRH, - leczenie środkami o znanym wpływie na cytochrom CYP3A4, - terapia: progestageny, kwas acetylosalicylowy, kwas mefenamowy, leki przeciwzakrzepowe, antyfibrynolityczne lub leczenie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidami,	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u> odsetek pacjentek ze zredukowanym krwawieniem z macicy w 13 tyg. terapii (PBAC < 75) procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> wtórny brak miesiączki (PBAC ≤ 2) redukcja krwawienia (na podstawie wynku wg skali PBAC) liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków o ≥ 25% liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o ≥ 25% zmiany poziomu hemoglobiny, hematokrytu oraz poziomu żelaza ocena poziomu bólu ocena dyskomfortu zmiany endometrium bezpieczeństwo dodatkowa ocena bezpieczeństwa, określona przez poziom: estradiolu w surowicy, progesteronu, kortykotropiny, tyreotropiny, prolaktyny, glukozy oraz cholesterolu, stężenie hormonu folikulotropowego, parametry hematologiczne, krzepnięcia, biochemiczne

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
PEARL II ¹⁶ <u>Źródło finansowania:</u> <u>PregLem</u>	Wieloośrodkowe (46), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - 12 tygodni faza zaślepienia - obserwacja w po zakończeniu leczenia w 17, 26 i 38 tyg. badania H ₀ non-inferiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	octan uliprystalu 5 mg/dzień (N=97) octan uliprystalu 10 mg/dzień (N=103)*	leuprorelina 3,75 mg domięśniowo, raz na mies. (N=101)	<u>Kryteria włączenia</u> - kobiety w wieku 18-50 lat o BMI w przedziale 18-40 (kg/m ²), - obfite krwawienia z macicy spowodowane mięśniakami (PBAC >100), - co najmniej jeden mięśniak o średnicy w przedziale 3 - 10 cm, - wie kość macicy podobna do wie kości macicy co najwyżej w 16 tygodniu ciąży, - wszystkie pacjentki kwalifikowały się do leczenia operacyjnego, <u>Kryteria wyłączenia</u> - operacje macicy przeprowadzone w przeszłości (poza cięciem cesarskim oraz konizacją szyjki macicy), - ablacja endometrium lub embolizacja tętnic macicznych, - nowotwory ginekologiczne (obecnie lub w przeszłości), - obecny rozrost śluzówki macicy, - Hb ≤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 jajnikao średnicy ≥4cm (pomiar USG), - leczenie w przeszłości lub obecnie SPRM lub antagonistami GnRH, - leczenie środkami o znanym wpływie na cytochrom CYP3A4, - terapia: progestageny, kwas acetylosalicylowy, kwas mefenamowy, leki przeciwzakrzepowe, antyfibrynolityczne lub ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami,	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u> odsetek pacjentek ze zredukowanym krwawieniem z macicy w 13 tyg. terapii (PBAC < 75) <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> wtórny brak miesiączki (PBAC ≤ 2) redukcja krwawienia (na podstawie wyn ku wg skali PBAC) zmniejszenie objętości mięśniaków i macicy zmiany poziomu hemoglobiny, hematokrytu oraz poziomu żelaza ocena poziomu bólu ocena jakości życia poziom estradiolu w surowicy uderzenia gorąca zmiany endometrium dodatkowa ocena bezpieczeństwa, określona przez zmiany w poziomie: markerów obrotu kostnego, progesteronu, kortykotropiny, tyreotropiny, prolaktyny, glukozy oraz cholesterolu

* pacjentki wyłączone z analizy ze względu na przyjęte kryteria dotyczące dawkowania (dawka w ChPL to 5mg/dzień)

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Poniżej zostaną przedstawione informacje dotyczące jakości badań octanu uliprystalu.

Badania oceniające skuteczność octanu uliprystalu

Autorzy AKL oceniali badania przy pomocy skali Jadad, która bierze pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Obydwa zidentyfikowane badania oceniające skuteczność octanu uliprystalu są dostępne w postaci pełnych raportów. We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. Opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa. Obydwa badania przeprowadzone zostały podwójnie ślepią próbą. W badaniach zamieszczono dokładny opis metody zaślepienia i była ona prawidłowa.

W obydwóch badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania (liczbę pacjentów wraz z przyczynami nieukończenia badania).

Badania dla octanu uliprystalu ocenione zostały jako badania bardzo dobrej jakości (średnia ocena w skali Jadad 5.0).

Przy interpretacji wyników badania PEARL I należy mieć na uwadze, iż jednym z kryteriów włączenia do tego badania była zdiagnozowania anemia, w związku z czym wszystkie pacjentki przyjmowały podczas badania preparaty żelaza w dziennej dawce 80 mg Fe²⁺. Celem badania PEARL I była ocena wpływu octanu uliprystalu na krwawienie z macicy u kobiet z objawowymi mięśniakami macicy planującymi operację. Celem badania PEARL II było sprawdzenie czy octan uliprystalu spełnia kryterium non-inferiority względem leuproreliny oraz ocena działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków. **Żadne z wymienionych badań nie było zaprojektowane pod kątem oceny wpływu przyjmowania octanu uliprystalu na wybór lub przebieg leczenia operacyjnego. Leuprorelina będąca komparatorem w badaniu PEARL II nie jest refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.**

Jednym z kryteriów włączenia do obydwóch badań był co najmniej jeden mięśniak o średnicy w przedziale 3-10 cm. Należy przy tym zaznaczyć, że miomektomia laparoskopowa może być wykonywana w przypadku mięśniaków do 8 cm średnicy, chociaż istnieją również doniesienia o wykorzystaniu tej metody do laparoskopowego usuwania mięśniaków o średnicy powyżej 8 cm^{6 17 18}.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (fragmenty AKL wnioskodawcy):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Innym zasadniczym ograniczeniem raportu jest brak specyficznych danych dla subpopulacji kobiet w wieku do 40 r.ż.

Inne ograniczenia oraz komentarz Agencji:

1. Bardzo ważnym ograniczeniem jest brak pośredniego lub bezpośredniego porównania octanu uliprystalu z refundowanym leczeniem objawowym mięśniaków dostępnym w Polsce. Szczegóły w podrozdziale: 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

2. Kluczowym ograniczeniem obydwóch badań oraz analizy klinicznej przedstawionych przez wnioskodawcę jest brak oceny wpływu przyjmowania octanu uliprystalu na wybór sposobu leczenia operacyjnego, jego przebieg oraz rekonwalescencję. W związku z powyższym niejasny jest cel podawania produktu leczniczego Esmya. Umożliwia on przesunięcie w czasie zabiegu operacyjnego, który zgodnie z analizami wnioskodawcy i tak musi zostać wykonany.
3. W badaniach włączonych do przeglądu średnia wieku wynosiła dla octanu uliprystalu $41,2 \pm 5,9$ a dla placebo $41,6 \pm 5,6$ w badaniu PEARL I oraz $40,1 \pm 6,2$ i $40,3 \pm 6,2$ odpowiednio dla octanu uliprystalu i leuproreliny. Oznacza to, że duża część kobiet w badanej populacji mogła nie spełniać kryterium wieku zawartego we wskazaniu wynikającym z wniosku. Według wnioskodawcy, pacjentki do 40 r.ż. stanowiły mniej więcej połowę badanych w badaniach PEARL I oraz PEARL II, a więc odnalezione badania odnoszą się również do wnioskowanej populacji. Zdaniem Agencji takie stwierdzenie jest niezasadne, ponieważ na podstawie przedstawionych danych nie jest możliwe obliczenie populacji dorosłych kobiet do 40 r.ż.
4. Ograniczeniem analizy jest przyjęcie wieku 19-40 za wiek rozrodczy, wnioskodawca odwołuje się do kryterium włączenia do programu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego. Tymczasem wiek rozrodczy zgodnie z danymi GUS przedstawionymi przez wnioskodawcę to wiek 15-49 lat. W odpowiedzi wnioskodawcy na wezwanie do uzupełnienia niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych, wskazano na troskę o maksymalną racjonalizację wydatków płatnika a w związku z tym włączenie do leczenia refundowanego w pierwszej kolejności kobiet, które są w wieku rozrodczym.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W analizie wnioskodawcy **octan uliprystalu** został porównany z placebo oraz leuproreliną.

Porównanie octanu uliprystalu z placebo

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania octanu uliprystalu z placebo na podstawie badania PEARL I¹⁵. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności dla UPA w porównaniu z placebo badanie PEARL I¹⁵.

Punkt końcowy	Technologia oceniana	Placebo	Różnica UPA vs placebo pkt %(95% CI)	p	RR (95%CI), p	RD (95%CI), p
pacjentki ze zredukowanym krwawieniem z macicy (PBAC<75) – (n/N) %	86/94 (91,5)	9/48 (18,8)	72,7 (55,1; 83,2)	<0,001	4,88 (2,70; 8,82) p<0,0001	0,73 (0,60; 0,85) p<0,001
procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków % – mediana (IQR)	-21,2 (-41,2; -1,1)	3,0 (-19,7; 23,0)	-22,6 (-36,1; -8,2)	0,002	-	-
Krwawienie na podstawie PBAC						
Wartość początkowa - mediana (IQR)	386 (235; 627)	376 (241; 608)	-	-	-	-
Tydzień 1-4 - mediana (IQR)	316 (203; 702)	388 (242; 689)	-	-	-	-
Redukcja krwawienia w 1-4 tygodniu - mediana (IQR)	-23 (-134; 109)	46 (-115; 208)	-69 (-165; 24)	0,17	-	-
Tydzień 5-8 - mediana (IQR)	0 (0; 16)	322 (170; 594)	-	-	-	-
Redukcja krwawienia w 5-8 tygodniu - mediana (IQR)	-327 (-541; -195)	-34 (-185; 167)	-341 (-469; -233)	<0,001	-	-
Tydzień 9-12 - mediana (IQR)	0 (0; 5)	336 (115; 543)	-	-	-	-
Redukcja krwawienia w 9-12 tygodniu - mediana (IQR)	-329 (-571; -205)	-59 (-216; 58)	-291 (-399; -194)	<0,001	-	-
Brak miesiączki (PBAC ≤ 2)						
Tydzień 5-8– (n/N) %	58/94 (61,7)	2/48 (4,2)	57,7 (41,0; 68,4)	<0,001	14,8 (3,78; 58) p=0,0001	0,58 (0,46; 0,69) p<0,0001
Tydzień 9-12– (n/N) %	69/94 (73,4)	3/48 (6,3)	67,2 (50,2; 77,0)	<0,001	11,74 (3,90; 35,37) p<0,0001	0,67 (0,56; 0,78) p<0,001
Zmniejszenie ≥ 25% całkowitej objętości mięśniaków macicy w 13 tyg. – (n/N) %	35/85 (41,2)	8/45 (17,8)	23,4 (4,1; 38,7)	0,01	2,32 (1,18; 4,56) p=0,015	0,23 (0,08; 0,39) p=0,003
Zmniejszenie ≥ 25% objętości macicy w 13 tyg.– (n/N) %	30/88 (34,1)	3/47 (6,4)	27,7 (11,3; 40,4)	<0,001	5,34 (1,72; 16,58) p=0,004	0,28 (0,16; 0,40) p<0,001
Deformacje jamy macicy w 13 tyg.	75/89 (84,3)	40/47 (85,10)	-0,8 (-14,1; 15,6)	1,00	0,99 (0,85; 1,15) p=0,9	-0,01 (-0,14; 0,12) p=0,9
Haemoglobina (g/dL)					MD (95%CI)	
Wartość początkowa – średnia (SD)	9,32 (1,50)	9,55 (1,18)	-	-	-	-
Wartość w 5 tyg. – średnia (SD)	11,93 (1,28)	11,36 (1,18)	-	-	-	-
CFB w 5 tyg. – średnia (SD)	2,68 (1,48)	1,81 (1,51)	0,69 (0,23; 1,14)	0,002	0,87 (0,34; 1,39) p=0,0012	-
Wartość w 9 tyg. – średnia (SD)	13,05 (1,25)	12,40 (1,03)	-	-	-	-
CFB w 9 tyg. – średnia (SD)	3,81 (1,73)	2,86 (1,32)	0,71 (0,23; 1,14)	0,002	0,95	-

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

Punkt końcowy	Technologia oceniana	Placebo	Różnica UPA vs placebo pkt %(95% CI)	p	RR (95%CI), p	RD (95%CI), p
			1,19		(0,44; 1,46) p=0,0011	
Wartość w 13 tyg. – średnia (SD)	13,50 (1,32)	12,61 (1,30)	-	-	-	-
CFB w 13 tyg. – średnia (SD)	4,25 (1,90)	3,10 (1,68)	0,92 (0,39; 1,44)	<0,001	1,15 (0,54; 1,76) p<0,001	-
Hematokryt (%)					MD (95%CI)	
Wartość początkowa – średnia (SD)	32,1 (4,1)	32,5 (3,1)	-	-	-	-
Wartość w 5 tyg. – średnia (SD)	39,77 (4,24)	37,43 (3,88)	-	-	-	-
CFB w 5 tyg. – średnia (SD)	7,81 (4,61)	5,06 (4,33)	2,43 (0,92; 3,95)	<0,001	2,75 (1,21; 4,29) P<0,001	-
Wartość w 9 tyg. – średnia (SD)	41,82 (4,33)	39,99 (3,30)	-	-	-	-
CFB w 9 tyg. – średnia (SD)	9,87 (4,89)	7,64 (3,62)	1,94 (0,39; 3,50)	0,01	2,23 (0,72; 0,81) p=0,0059	-
Wartość w 13 tyg. – średnia (SD)	42,33 (4,40)	39,85 (3,99)	-	-	-	-
CFB w 13 tyg. – średnia (SD)	10,44 (4,97)	7,62 (4,45)	2,55 (0,97; 4,13)	<0,001	2,82 (1,21; 4,43) p=0,001	-
Hemoglobina >12 g/dl oraz hematokryt >36%						
Wartość początkowa – (n/N) %	4/88 (4,5)	1/46 (2,2)	-	-	-	-
Wartość w 5 tyg. – (n/N) %	45/92 (48,9)	14/46 (30,4)	18,5 (-1,5; 35,5)	0,08	1,61 (0,99; 2,6) p=0,55	0,18 (0,02; 0,35) P=0,03
Wartość w 9 tyg. – (n/N) %	78/95 (82,1)	31/48 (64,6)	17,5 (0,6; 35,2)	0,04	1,27 (1,01; 1,6) p=0,04	0,18 (0,02; 0,33) p=0,03
Wartość w 13 tyg. – (n/N) %	81/95 (85,3)	37/48 (77,1)	8,2 (-6,3; 25,2)	0,46	1,11 (0,93; 1,32) p=0,26	0,08 (-0,06; 0,22) p=0,25
Ocena bólu SF-MPQ						
Wartość początkowa - mediana (IQR)	6,5 (3,0; 15,0)	8,5 (3,0; 18,0)	-	-	-	-
Wartość w 13 tyg. - mediana (IQR)	1,0 (0,0; 4,0)	4,2 (1,0; 10,0)	-	-	-	-
CFB w 13 tyg. - mediana (IQR)	-5,0 (-8,0; -2,0)	-2,5 (-6,3; 1,0)	-2,0 (-4,0; 0,0)	0,10	-	-
Ocena bólu VAS						
Wartość początkowa - mediana (IQR)	39,0 (15,0; 64,0)	49,5 (16,5; 74,0)	-	-	-	-
Wartość w 13 tyg. - mediana (IQR)	2,5 (0; 14,0)	20,5 (6,0; 49,0)	-	-	-	-
CFB w 13 tyg. - mediana (IQR)	-30,0 (-51,0; -6,0)	-16,5 (-47,0; 4,0)	-12,0 (-25,0; 1,0)	0,09	-	-
Ocena dyskomfortu						
Wartość początkowa - mediana (IQR)	14,0 (10,0; 19,0)	16,0 (13,5; 18,0)	-	-	-	-
Wartość w 13 tyg. - mediana (IQR)	3,0 (1,0; 7,0)	11,0 (4,0; 15,0)	-	-	-	-
CFB - mediana (IQR)	-9,0 (-13,0; -6,0)	-6,0 (-9,0; -2,0)	-4,0 (-6,0; -1,0)	0,001	-	-

CFB - zmiana w stosunku do wartości początkowej (ang. *change from baseline*)

Tabela 12. Rodzaj i liczba zabiegów przeprowadzonych po zakończeniu przyjmowania octanu uliprystalu / placebo na podstawie badania PEARL I [dane wnioskodawcy].

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

Tabela 13. Leczenie operacyjne pacjentek po zakończeniu pierwszej części badania (17 tydzień, populacja ITT) - porównanie z placebo¹⁹ [dane zamieszczone przez Agencję].

	Octan uliprystalu (n/N, %)	Placebo (n/N, %)	p	Różnica	Różnica (UPA - placebo) 95%CI
Operacja odwołana	61/95 (65,6%)	35/48 (72,9%)	0,750	-7,3%	-23,8%, 11,6%
Mniej inwazyjna operacja	65/95 (69,9%)	37/48 (77,1%)	0,727	-7,2%	-22,8%, 11,2%

Porównanie z placebo

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 statystycznie różnicę na korzyść UPA względem placebo pod względem pierwszorzędných punktów końcowych:

- 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),
 - procentowej zmiany objętości mięśniaków macicy (różnica: -22,6; 95%CI: -36,1 do -8,2; p=0,002),
- i drugorzędowych punktów końcowych:
- 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 w 8 tygodniu: 61,7% w porównaniu do 4,2% (RR=14,8; 95%CI: 3,78; 58; p=0,0001; RD=0,58; 0,46; 0,69) p<0,0001) i w 13 tygodniu: 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)
 - 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 w 13 tygodniu 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),
 - odczuwanego dyskomfortu (różnica: -4,0; 95%CI: -6,0 do -1,0; p=0,001).

Analiza nie wykazała jednocześnie znaczących zmian w różnicy poziomu bólu i w odsetku kobiet z brakiem deformacji macicy.

Ponieważ lek ma mieć zastosowanie w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy, należy wziąć pod uwagę takie punkty końcowe, które dotyczą wyboru i przebiegu leczenia operacyjnego. W przeprowadzonej analizie dotyczącej leczenia operacyjnego pacjentek po zakończeniu przyjmowania leków 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. **Nie było istotnych**

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i placebo w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej. Założeniem autorów badania nie było jednak ustalenie czy przyjmowanie leku Esmya przed operacją może wpływać na leczenie operacyjne. W grupie przyjmującej UPA doszło również do jednego przypadku transfuzji krwi (1050 ml) w ostatni dzień przyjmowania leku, który był jednocześnie dniem wykonania histerektomii laparoskopowej.

Różnice w punktach końcowych dotyczących objętości mięśniaków, macicy oraz stężenia hemoglobiny i hematokrytu mogą mieć wpływ na postępowanie kliniczne i wybór operacji. Kobiety, które przeszły operację i które zrezygnowały z operacji miały podobny poziom krwawienia i bólu. Jedynie całkowita objętość mięśniaków była większa u kobiet, które poddały się operacji, jednak objętość mięśniaków była bardzo różna we wszystkich grupach i nie mogła służyć do retrospektywnej oceny kwalifikacji do operacji.¹⁹ Badania przedstawione przez wnioskodawcę nie mogą być podstawą do wyciągnięcia takich wniosków ze względu na projekt badania, którego celem nie było sprawdzenie jak UPA wpływa na wybór, przebieg i wyniki leczenia operacyjnego. W opisywanych badaniach około połowa pacjentek nie zdecydowała się na operację. W praktyce klinicznej to lekarz i jego zespół mają duży wpływ na przebieg leczenia. Świadczyć może o tym fakt, że w niektórych ośrodkach prawie wszystkie pacjentki poddane były operacji, a w innych prawie żadna¹⁹.

Zmniejszenie objętości mięśniaków może powodować, że niektóre mięśniaki będą niewidoczne w polu widzenia operatora i nie zostaną usunięte podczas operacji. Może się to wiązać z nawrotem choroby po wykonaniu miomektomii³. **Dodatkowo, pomimo, że parametry dotyczące hemoglobiny i hematokrytu były istotnie statystycznie wyższe w grupie UPA, to w grupie przyjmującej placebo poziom hemoglobiny również wzrósł i średnie w obydwóch grupach już w 5 tygodniu od rozpoczęcia badania wskazywały na brak anemii (stężenie hemoglobiny >10,2 g/dl) (UPA: 11,93 ±1,28, placebo: 11,36±1,18). W grupie placebo 77% kobiet miało stężenie hemoglobiny >12 g/dl i hematokryt >36%, w grupie przyjmującej UPA było to 85,3%.** Można zatem wnioskować, że na unormowanie stężenia hemoglobiny i hematokrytu wpływ miało przyjmowanie żelaza.

Porównanie octanu uliprystalu z leuproreliną

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania octanu uliprystalu z leuproreliną na podstawie badania PEARL II¹⁶.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla UPA w porównaniu do leuproreliny, badanie PEARL¹⁶.

Punkt końcowy	Technologia oceniana	Leuprorelina	Różnica UPA vs placebo pkt %(95% CI)	RR (95%CI),p	RD (95%CI),p
Pacjentki ze zredukowanym krwawieniem z macicy (PBAC<75) – (n/N) %	84/93 (90,3%)	82/92 (89,1%)	1,2 (-9,3; 11,8)	1,01 (0,92; 1,12) p=0,79	0,01 (-0,08; 0,1) p=0,79
Krwawienie na podstawie PBAC					
Wartość początkowa - mediana (IQR)	286 (190; 457)	297 (189; 443)	-	-	-
Tydzień 1-4 - mediana (IQR)	275 (191; 450)	331 (192; 608)	-	-	-
Redukcja krwawienia w 1-4 tygodniu - mediana (IQR)	-23 (-119; 56)	33 (-59; 156)	-76 (-132; -20)	-	-
Tydzień 5-8 - mediana (IQR)	0 (0; 2)	0 (0; 9)	-	-	-
Redukcja krwawienia w 5-8 tygodniu - mediana (IQR)	-278 (-412; -184)	-269 (-417; -162)	-5 (-63; 52)	-	-
Tydzień 9-12 - mediana (IQR)	0 (0; 2)	0 (0; 1)	-	-	-
Redukcja krwawienia w 9-12 tygodniu - mediana (IQR)	-268 (-412; -172)	-274 (-430; -161)	6 (-54; 63)	-	-
Brak miesiączki (PBAC ≤ 2)					
Tydzień 5-8– (n/N) %	73/93 (78,5%)	63/92 (68,5%)	10,0 (-4,5; 24,1)	1,15 (0,96; 1,37) p=0,13	0,1 (-0,03; 0,23) p=0,12
Tydzień 9-12– (n/N) %	70/93 (75,3%)	74/92 (80,4%)	-5,2 (-18,7; 8,6)	0,94 (0,80; 1,09) p=0,398	-0,05 (-0,17; 0,07) p=0,4

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

Objętość całkowita trzech największych mięśniaków w 13 tyg.					
(cm ³) - mediana (IQR)	53,9 (19,2; 119,8)	25,7 (12,1; 81,9)	-	-	-
% CFB – mediana (IQR)	-35,5 (-57,9; -11,3)	-53,4 (-68,8; -36,0)	-	-	-
Procentowa zmiana objętości 3 największych mięśniaków w 13 tyg., stosunek; objętości przesiewowych (średnia geometryczna) [dane wnioskodawcy] %	0,66	0,54	1,23 (0,99; 1,52)	-	-
Objętość macicy w 13 tyg.					
(cm ³) - mediana (IQR)	161,0 (101,6; 279,5)	105,8 (70,1; 178,9)	-	-	-
% CFB – mediana (IQR)	-20,4 (-39,9; -2,8)	-47,1 (-57,2; -34,7)	-	-	-
Procentowa zmiana objętości macicy w 13 tyg., stosunek do objętości z badań przesiewowych (średnia geometryczna) [dane wnioskodawcy] %	0,84	0,57	1,48 (1,25 – 1,74)	-	-
Deformacje jamy macicy w 13 tyg. - n/N (%)	44/90 (48,9)	54/93 (58,1)	-9,2 (-24,9; 7,2)	0,84 (0,64; 1,1) p=0,22	-0,09 (-0,24; 0,05) p=0,212
Haemoglobina (g/dL) Wartość w 13 tyg. – średnia (SD)	12,8 (1,4)	12,7 (1,6)	-0,02 (-0,3; 0,3)	-	-
Ocena bólu SF-MPQ					
Wartość początkowa - mediana (IQR)	9,0 (4,0; 17,0)	7,0 (3,0; 17,5)	-	-	-
Wartość w 13 tyg. - mediana (IQR)	2,0 (0,0; 4,0)	0,0 (0,0; 4,0)	-	-	-
CFB w 13 tyg. - mediana (IQR)	-5,0 (-11,0; -2,0)	-5,5 (-14,5; -2,0)	0,2 (-2,0; 3,0)	-	-
Ocena bólu VAS					
Wartość początkowa - mediana (IQR)	49,0 (23,5; 59,0)	46,0 (21,0; 62,0)	-	-	-
Wartość w 13 tyg. - mediana (IQR)	4,0 (0,0; 22,0)	0,0 (0,0; 14,0)	-	-	-
CFB w 13 tyg. - mediana (IQR)	-31,0 (-49,5; -9,0)	-32,0 (-53,0; -14,0)	4,0 (-5,0; 14,0)	-	-
UFS-QOL – nasilenie objawów					
Wartość początkowa - mediana (IQR)	54,0 (19,9)	52,5 (21,7)	-	-	-
Wartość w 13 tyg. - mediana (IQR)	22,2 (23,0)	23,6 (21,4)	-	-	-
CFB w 13 tyg. - mediana (IQR)	-32,9 (25,2)	-29,3 (25,0)	-1,0 (-10,4; 8,4)	-	-
UFS-QOL: HRQL ocena jakości życia					
Wartość początkowa - mediana (IQR)	53,3 (19,9)	50,1 (24,9)	-	-	-
Wartość w 13 tyg. - mediana (IQR)	76,4 (23,2)	73,2 (23,0)	-	-	-
CFB w 13 tyg. - mediana (IQR)	23,7 (26,9)	23,2 (28,2)	2,5 (-7,3; 12,3)	-	-

CFB - zmiana w stosunku do wartości początkowej (ang. *change from baseline*)

Tabela 15. Rodzaj i liczba zabiegów przeprowadzonych po zakończeniu przyjmowania octanu uliprystalu / leuproreliny na podstawie badania PEARL II [dane wnioskodawcy].

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

Tabela 16. Leczenie operacyjne pacjentek po zakończeniu pierwszej części badania (17 tydzień, populacja per protocol) - porównanie z leuproreliną¹⁹ [dane zamieszczone przez Agencję].

	Octan uliprystalu (n/N, %)	Leuprorelina (n/N, %)	2,5% UCL*	Różnica	Różnica (UPA - leuprorelina) ± 2,5 LCL**
Operacja odwołana	52/93 (55,9%)	50/93 (53,8%)	18,0%	2,2%	--13,9%
Mniej inwazyjna operacja	57/93 (62,0%)	55/93 (59,1%)	18,4%	2,8%	--13,0%

*UCL – upper confidence limit – górny przedział ufności

** LCL – lower confidence limit – dolny przedział ufności

Porównanie z leuproreliną

W badaniu porównującym zastosowanie octanu uliprystalu w dawce dziennej 5 mg z leuproreliną wykazano, że UPA w pierwszorzędownym punkcie końcowym dotyczącym odsetka osób z krwawieniem <75 PBAC spełnia kryterium non-inferiority (20% margines) w porównaniu z leuproreliną. W 13 tygodniu badania odsetek ten w badanych grupach wynosił odpowiednio: 90% dla octanu uliprystalu oraz 89% dla leuproreliny (różnica: 1,2%; 95%CI: -9,3; 11,8).

Przyjmowanie leuproreliny przez 13 tygodni znacząco zmniejszyło objętość macicy (47%; IQR: -57,2; -34,7) w porównaniu do octanu uliprystalu (20%; IQR: -39,9; -2,8). Mediana procentowej redukcji objętości mięśniaków wynosiła -36% (IQR: -58; -11) w grupie przyjmującej UPA i -53% (IQR: -69; -36) w grupie przyjmującej LA.

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, RD=-0,05; 95%CI: -0,17; 0,07; p=0,4). Nadmierne krwawienie było kontrolowane szybciej w grupie przyjmującej UPA (mediana: 7 dni w porównaniu do 21 dni w grupie otrzymującej leuprorelinę).

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

W 38 tygodniu obserwacji mediana redukcji objętości trzech największych mięśniaków w porównaniu ze stanem początkowym wynosiła dla UPA -44,8; IQR: -75,1; -12,0 a dla LA -16,5; IQR: -41,1; 19,3.

W badaniu PEARL II również przeprowadzono obserwację dotyczącą przebiegu leczenia operacyjnego pacjentek uczestniczących w badaniu. 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. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentek, które poddały się operacji. Według danych EMA liczba przeprowadzonych planowo operacji była podobna we wszystkich grupach badanych (bez różnic istotnych statystycznie). Wśród kobiet, które planowały operację około 60% kobiet miało zabieg mniej inwazyjny niż planowano przed leczeniem, odsetek ten był podobny we wszystkich grupach.

W populacji per protocol 3 kobiety przeszły transfuzje krwi, wszystkie miały miejsce po 13 tygodniu badania. Osoba przyjmująca UPA otrzymała 450 ml erytrocytów, 1 pacjentka LA otrzymała 500 ml i 1 pacjentka LA 577 ml koncentratu. Dodatkowo, w populacji ITT 1 pacjentka UPA otrzymała 547 ml koncentratu po 5 tygodniu badania oraz 1 pacjentka UPA w dawce 10 mg otrzymała 2 przetoczenia koncentratu po 600 ml po wizycie początkowej, z powodu pogorszenia krwawienia z macicy.

Podobnie jak w przypadku badania PEARL I, nie można na podstawie badania PEARL II wyciągać bezpośrednich wniosków na temat wpływu przyjmowania UPA na wybór, przebieg i rekonwalescencję po zabiegu operacyjnym miomektomii lub histerektomii.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa octanu uliprystalu przeprowadzono w oparciu o badania porównujące UPA względem:

- placebo: PEARL I
- leuproreliny: PEARL II

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane zarejestrowane do 17 tygodnia badania na podstawie badania PEARL I i PEARL II.

Zdarzenia niepożądane	PEARL I			PEARL II		
	UPA (N=95)	PLC(N=48)	RR (95%CI), p	UPA(N=97)	LA(N=101)	RR (95%CI), p
Odsetek osób z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym	47 (49,5)	22 (45,8)	1,08 (0,75; 1,56) p=0,68	75 (77,3)	85 (84,2)	0,92 (0,8; 1,05) p=0,23
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥3%)						
Uderzenia gorąca	-	-	-	25 (25,8)	66 (65,3)	0,39 (0,27; 0,57) p<0,001
Ból głowy	4 (4,2)	2 (4,2)	1,01 (0,19; 5,32) p=0,99	25 (25,8)	29 (28,7)	0,9 (0,57; 1,42) p=0,64
Ból związany z zabiegami	-	-	-	9 (9,3)	9 (8,9)	1,04 (0,43; 2,51) p=0,93
Zapalenie nosogardła	3 (3,2)	0	3,57 (0,19; 67,8) p=0,4	6 (6,2)	2 (2,0)	3,12 (0,65; 15,1) p=0,16
Nudności	-	-	-	6 (6,2)	6 (5,9)	1,04 (0,35; 3,12) p=0,94
Anemia	-	-	-	5 (5,2)	5 (5,0)	1,04 (0,31; 3,48) p=0,95
Zapalenia gardła	-	-	-	5 (5,2)	2 (2,0)	2,6 (0,52; 13,1) p=0,25
Ból pleców	-	-	-	4 (4,1)	4 (4,0)	1,04 (0,27; 4,05) p=0,95
Ból piersi	-	-	-	4 (4,1)	2 (2,0)	2,08 (0,39; 11,11) p=0,39
Bolesne miesiączkowanie	0	2 (4,2)	0,1 (0,01; 2,09) p=0,14	4 (4,1)	2 (2,0)	2,08 (0,39; 11,11) p=0,39
Zmęczenie	-	-	-	4 (4,1)	3 (3,0)	1,39 (0,32; 6,04) p=0,66
Hipercholesterolemia	3 (3,2)	1 (2,1)	1,52 (0,16; 14,19) p=0,72	4 (4,1)	1 (1,0)	4,16 (0,47; 36,61) p=0,2
Zawroty głowy	-	-	-	4 (4,1)	3 (3,0)	1,39 (0,32; 6,04) p=0,66
Ból brzucha	2 (2,1)	2 (4,2)	0,51 (0,07; 3,48) p=0,49	3 (3,1)	9 (8,9)	0,35 (0,1; 1,24) p=0,1
Ból w nadbrzuszu	-	-	-	3 (3,1)	5 (5,0)	0,62 (0,15; 2,54) p=0,51
Zaparcia	4 (4,2)	1 (2,1)	2,02 (0,23; 17,59) p=0,52	3 (3,1)	1 (1,0)	3,12 (0,33; 29,52) p=0,32
Ból w okolicy miednicy	-	-	-	3 (3,1)	3 (3,0)	1,04 (0,22; 5,03) p=0,96
Bóle stawów	-	-	-	2 (2,1)	3 (3,0)	0,69 (0,12; 4,06) p=0,69
Biegunka	-	-	-	2 (2,1)	3 (3,0)	0,69 (0,12; 4,06) p=0,69
Grypa	-	-	-	2 (2,1)	5 (5,0)	0,42 (0,08; 2,1) p=0,29
Bezsenna	-	-	-	2 (2,1)	5 (5,0)	0,42 (0,08; 2,1) p=0,29
Migrena	-	-	-	2 (2,1)	3 (3,0)	0,69 (0,12; 4,06) p=0,69

Skurcze mięśni	-	-	-	2 (2,1)	3 (3,0)	0,69 (0,12; 4,06) p=0,69
Nadmierne pocenie się	-	-	-	1 (1,0)	3 (3,0)	0,35 (0,04; 3,28) p=0,36
Wymioty	-	-	-	1 (1,0)	4 (4,0)	0,26 (0,03; 2,29) p=0,22
Trądzik	-	-	-	0	5 (5,0)	0,09 (0,01; 1,69) p=0,11
Infekcje pochwy	-	-	-	0	3 (3,0)	0,15 (0,01; 2,84) p=0,21
Hipertrójglicerydemia	3 (3,2)	1 (2,1)	1,52 (0,16; 14,19) p=0,72	-	-	-
Gorączka	3 (3,2)	2 (4,2)	0,76 (0,13; 4,38) p=0,76	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Ciężkie zdarzenia niepożądane - n (%)	2 (2,1)	2 (4,2)	0,5053 (0,0734; 3,4775) p=0,4879	5 (5,2)	4 (4,0)	1,3 (0,36; 4,7) p=0,69
Ból głowy	-	-	-	1 (1,0)	0	3,12 (0,13; 75,73) p=0,48
Krwotok śródoperacyjny	-	-	-	1 (1,0)	0	3,12 (0,13; 75,73) p=0,48
Powikłania pozabiegowe	-	-	-	1 (1,0)	0	3,12 (0,13; 75,73) p=0,48
Mięsak	-	-	-	1 (1,0)	0	3,12 (0,13; 75,73) p=0,48
Nowotwór tarczycy	-	-	-	1 (1,0)	0	3,12 (0,13; 75,73) p=0,48
Limfocytowe zapalenie opon mózgowych	-	-	-	0	1 (1,0)	0,35 (0,01; 8,41) p=0,52
Infekcje płuc	-	-	-	0	1 (1,0)	0,35 (0,01; 8,41) p=0,52
Krwotok z rany	-	-	-	0	1 (1,0)	0,35 (0,01; 8,41) p=0,52
Krwotok z macicy	1 (1,1)	0	1,53 (0,06; 36,9) p=0,79	0	1 (1,0)	0,35 (0,01; 8,41) p=0,52
Krwotok z jajnika	1 (1,1)	0	1,53 (0,06; 36,9) p=0,79	-	-	-
Nowotwór piersi	0	1 (2,1)	0,17 (0,01; 4,1) p=0,28	-	-	-
Mięśniak przechodzący przez szyjkę macicy	0	1 (2,1)	0,17 (0,01; 4,1) p=0,28	-	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania – n (%)						
Zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania – n (%)	0	0	-	1 (1,0)	5 (5,0)	0,21 (0,02; 1,75) p=0,15
Zgon	0	0	-	0	0	-
Hiperplazja endometrium	0	0	-	1 (1,0%)	0	3,12 (0,13; 75,73) p=0,48
Nowotwór endometrium	0	0	-	0	0	-

Octan uliprystalu vs placebo

Badanie PEARL I wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą UPA a placebo w występowaniu którejkolwiek z punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. W czasie badania wystąpiły dwa poważne zdarzenia niepożądane: mięśniak wystający przez szyjkę macicy (w grupie kontrolnej) oraz krwotok z macicy w grupie przyjmującej UPA w dawce 10 mg/d (dawka zarejestrowana w ChPL to 5 mg/d). W miesiąc po rozpoczęciu okresu obserwacji wystąpiły 3 ciężkie zdarzenia niepożądane: rak piersi (w grupie przyjmującej placebo) oraz jeden krwotok z jajnika i jeden krwotok z macicy i jajników (obydwa w grupie octanu uliprystalu 5 mg). Podczas dalszej obserwacji trwającej do 6 miesięcy zaobserwowano jeden przypadek obfitego krwawienia miesięczkowego i pozamiesięczkowego w grupie placebo oraz jeden przypadek krwawienia z macicy w grupie przyjmującej UPA w dawce 10 mg/d.

Podczas interwencji we wszystkich grupach wzrosło stężenie LDL i HDL, wzrost był nieznacznie większy w grupach przyjmujących UPA. Stężenie glukozy, estradiolu, kortykotropiny i prolaktyny oraz markerów funkcjonowania wątroby było podobne we wszystkich grupach. Stężenie estradiolu w grupie przyjmującej UPA odpowiadało prawidłowym jego wartościom w fazie folikularnej u kobiet przed menopauzą. Pomiędzy grupami nie było również istotnych statystycznie różnic dotyczących grubości endometrium. Jednak w grupie przyjmującej UPA można było wyróżnić grupę kobiet u których doszło do pogrubienia endometrium powyżej 16 mm obserwowanego w 13 tygodniu badania. Stan ten zanikł do 28 lub 38 tygodnia. W 13 tygodniu pobrano od uczestniczek badania biopsję endometrium, nie wykryto przednowotworowych lub złośliwych zmian u żadnej z uczestniczek. Jednak istotnie statystycznie częściej obserwowano u kobiet przyjmujących UPA нефизjologiczne zmiany. W 38 tygodniu obserwacji zmiany te zanikły.

Octan uliprystalu vs leuprorelina

W 13 tygodniu badania mediana stężenia estradiolu wynosiła 64,0 pg/ml w grupie przyjmującej 5 mg octanu uliprystalu i 60,5 pg/ml w grupie otrzymującej 10 mg octanu uliprystalu. W grupie przyjmującej leuprorelinę stężenie estradiolu spadło do poziomu występującego po menopauzie (25,0 pg/ml). Wyniki te były istotne statystycznie ($p < 0,001$). Odsetek pacjentek zgłaszających umiarkowane do ciężkich uderzenia gorąca wynosił 11% w grupie UPA 5 mg/dzień oraz 10% w grupie otrzymującej 10 mg octanu uliprystalu. Natomiast w grupie przyjmującej leuprorelinę odsetek ten wynosił 40% ($p < 0,001$ dla obu porównań). Mediana stężenia markera resorpcji kości 1 CTX była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej leuprorelinę w porównaniu z UPA ($p < 0,001$), nie dotyczyło to innych badanych markerów (P1NP, BSAP, DPD).

W 13 tygodniu nie obserwowano istotnych klinicznie różnic między grupami w stężeniu kortykotropiny, tyreotropiny, prolaktyny lub aktywności aminotransferaz. Pojawiły się przemijające wzrosty stężenia cholesterolu całkowitego, większe w grupie przyjmującej leuprorelinę. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w wartościach ciśnienia krwi i tętna w 13 tygodniu.

W 13 tygodniu, średnia grubość endometrium wynosiła 9,4 mm w grupie, która otrzymywała UPA w dawce 5 mg oraz 10,7 mm w grupie otrzymującej UPA w dawce 10 mg. U pacjentek przyjmujących leuprorelinę grubość endometrium wynosiła 5,1 mm. Wykazano, że różnice w grubości endometrium między UPA i leuproreliną były istotne statystycznie: $p < 0,001$.

W 13 tygodniu pobrano od uczestniczek badania biopsję endometrium, nie wykryto przednowotworowych lub złośliwych zmian u żadnej z uczestniczek. U jednej pacjentki przyjmującej UPA w dawce 5 mg wykryto hiperplazję endometrium. Jednak istotnie statystycznie częściej obserwowano u kobiet przyjmujących UPA нефизjologiczne zmiany – u 58% UPA 5mg/d, u 59% UPA 10 mg/d i u 12% otrzymujących leuprorelinę. Po 6 miesiącach obserwacji u kobiet, które nie przeszły histrektomii lub ablacji endometrium obserwowano нефизjologiczne zmiany endometrium u 6-7% pacjentek, podobnie we wszystkich grupach. Wszystkie нефизjologiczne zmiany były łagodne, za wyjątkiem 1 przypadku prostej hiperplazji w grupie LA.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Esmya bardzo często ($\geq 1/10$) pojawiał się brak miesiączki i wzrost grubości endometrium, często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) obserwowano bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle brzucha, nudności, trądzik, nadmierne pocenie się, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwawienia z macicy, uderzenia gorąca, bóle w obrębie miednicy, torbiel jajnika, tkliwość/ból piersi, opuchlizna, zmęczenie wzrost stężenia cholesterolu we krwi. Objawami, które pojawiały się niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) były: niepokój, zaburzenia emocjonalne, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, krwawienia z nosa, niestrawność, suchość w ustach, wzdęcia, zaparcia, łysienie, sucha skóra, bóle pleców, nietrzymanie moczu, krwawienia międzymiesiączkowe, pęknięcie torbieli jajnika, wydzieliny z dróg rodnych, obrzęk piersi, dyskomfort piersi, osłabienie, wzrost stężenia triglicerydów we krwi oraz zwiększenie masy ciała.

Nie zidentyfikowano na stronach URPL, FDA i EMA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Esmya (octan uliprystalu).

Źródło: ChPL Esmya

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym pacjentek z mięśniakami macicy:

- 1 badanie porównujące octan uliprystalu z placebo: PEARL I;
- 1 badanie porównujące octan uliprystalu z leuproreliną: PEARL II

Porównanie z placebo

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 statystycznie różnicę na korzyść UPA względem placebo pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych:

- 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; $p<0,001$),
- procentowej zmiany objętości mięśniaków macicy (różnica: -22,6; 95%CI: -36,1 do -8,2; $p=0,002$),

i drugorzędowych punktów końcowych:

- 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 w 8 tygodniu: 61,7% w porównaniu do 4,2% (RR=14,8; 95%CI: 3,78; 58; $p=0,0001$; RD=0,58; 0,46; 0,69) $p<0,0001$) i w 13 tygodniu: 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; $p<0,001$)
- 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 w 13 tygodniu 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; $p<0,001$),
- odczuwanego dyskomfortu (różnica: -4,0; 95%CI: -6,0 do -1,0; $p=0,001$).

Analiza nie wykazała jednocześnie znaczących zmian w różnicy poziomu bólu i w odsetku kobiet z brakiem deformacji macicy.

Ponieważ lek ma mieć zastosowanie w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy, należy wziąć pod uwagę takie punkty końcowe, które dotyczą wyboru i przebiegu leczenia operacyjnego. W przeprowadzonej analizie dotyczącej leczenia operacyjnego pacjentek po zakończeniu przyjmowania leków 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. **Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i placebo w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej.** Założeniem autorów badania nie było jednak ustalenie czy przyjmowanie leku Esmya przed operacją może wpływać na leczenie operacyjne. W grupie przyjmującej UPA doszło również do jednego przypadku transfuzji krwi (1050 ml) w ostatni dzień przyjmowania leku, który był jednocześnie dniem wykonania histerektomii laparoskopowej.

Różnice w punktach końcowych dotyczących objętości mięśniaków, macicy oraz stężenia hemoglobiny i hematokrytu mogą mieć wpływ na postępowanie kliniczne i wybór operacji. Kobiety, które przeszły operację i które zrezygnowały z operacji miały podobny poziom krwawienia i bólu. Jedynie całkowita objętość mięśniaków była większa u kobiet, które poddały się operacji, jednak objętość mięśniaków była bardzo różna we wszystkich grupach i nie mogła służyć do retrospektywnej oceny kwalifikacji do operacji.¹⁹ Badania przedstawione przez wnioskodawcę nie mogą być podstawą do wyciągnięcia takich wniosków ze względu na projekt badania, którego celem nie było sprawdzenie jak UPA wpływa na wybór, przebieg i wyniki

leczenia operacyjnego. W opisywanych badaniach około połowa pacjentek nie zdecydowała się na operację. W praktyce klinicznej to lekarz i jego zespół mają duży wpływ na przebieg leczenia. Świadczyć może o tym fakt, że w niektórych ośrodkach prawie wszystkie pacjentki poddane były operacji, a w innych prawie żadna.¹⁹

Zmniejszenie objętości mięśniaków może powodować, że niektóre mięśniaki będą niewidoczne w polu widzenia operatora i nie zostaną usunięte podczas operacji. Może się to wiązać z nawrotem choroby po wykonaniu miomektomii³. **Dodatkowo, pomimo, że parametry dotyczące hemoglobiny i hematokrytu były istotnie statystycznie wyższe w grupie UPA, to w grupie przyjmującej placebo poziom hemoglobiny również wzrósł i średnie w obydwóch grupach już w 5 tygodniu od rozpoczęcia badania wskazywały na brak anemii (stężenie hemoglobiny >10,2 g/dl) (UPA: 11,93 ±1,28, placebo: 11,36±1,18). W grupie placebo 77% kobiet miało stężenie hemoglobiny >12 g/dl i hematokryt >36%, w grupie przyjmującej UPA było to 85,3%. Można zatem wnioskować, że na unormowanie stężenia hemoglobiny i hematokrytu wpływ miało przyjmowanie żelaza.**

Porównanie z leuprorelina

W badaniu porównującym zastosowanie octanu uliprystalu w dawce dziennej 5 mg z leuproreliną wykazano, że UPA w pierwszorzędownym punkcie końcowym dotyczącym odsetka osób z krwawieniem <75 PBAC spełnia kryterium non-inferiority (20% margines) w porównaniu z leuproreliną. W 13 tygodniu badania odsetek ten w badanych grupach wynosił odpowiednio: 90% dla octanu uliprystalu oraz 89% dla leuproreliny (różnica: 1,2%; 95%CI: -9,3; 11,8).

Przyjmowanie leuproreliny przez 13 tygodni znacząco zmniejszyło objętość macicy (47%; IQR: -57,2; -34,7) w porównaniu do octanu uliprystalu (20%; IQR: -39,9; -2,8). Mediana procentowej redukcji objętości mięśniaków wynosiła -36% (IQR: -58; -11) w grupie przyjmującej UPA i -53% (IQR: (-69; -36) w grupie przyjmującej LA.

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, RD=-0,05; 95%CI: -0,17; 0,07; p=0,4). Nadmierne krwawienie było kontrolowane szybciej w grupie przyjmującej UPA (mediana: 7 dni w porównaniu do 21 dni w grupie otrzymującej leuprorelinę).

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

W 38 tygodniu obserwacji mediana redukcji objętości trzech największych mięśniaków w porównaniu ze stanem początkowym wynosiła dla UPA -44,8; IQR: -75,1; -12,0 a dla LA -16,5; IQR: -41,1; 19,3.

W badaniu PEARL II również przeprowadzono obserwację dotyczącą przebiegu leczenia operacyjnego pacjentek uczestniczących w badaniu. 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. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentek, które poddały się operacji. Według danych EMA liczba przeprowadzonych planowo operacji była podobna we wszystkich grupach badanych (bez różnic istotnych statystycznie). Wśród kobiet, które planowały operację około 60% kobiet miało zabieg mniej inwazyjny niż planowano przed leczeniem, odsetek ten był podobny we wszystkich grupach.

W populacji per protocol 3 kobiety przeszły transfuzje krwi, wszystkie miały miejsce po 13 tygodniu badania. Osoba przyjmująca UPA otrzymała 450 ml erytrocytów, 1 pacjentka LA otrzymała 500 ml i 1 pacjentka LA 577 ml koncentratu. Dodatkowo, w populacji ITT 1 pacjentka UPA otrzymała 547 ml koncentratu po 5 tygodniu badania oraz 1 pacjentka UPA w dawce 10 mg otrzymała 2 przetoczenia koncentratu po 600 ml po wizycie początkowej, z powodu pogorszenia krwawienia z macicy.

Podobnie jak w przypadku badania PEARL I, nie można na podstawie badania PEARL II wyciągać bezpośrednich wniosków na temat wpływu przyjmowania UPA na wybór, przebieg i rekonwalescencję po zabiegu operacyjnym miomektomii lub histerektomii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Esmya bardzo często (≥1/10) pojawiał się brak miesiączki i wzrost grubości endometrium, często (≥1/100 do <1/10) obserwowano bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle brzucha, nudności, trądzik, nadmierne pocenie się, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwawienia z macicy, uderzenia gorąca, bóle w obrębie miednicy, torbiel jajnika, tkliwość/ból piersi, opuchlizna, zmęczenie wzrost stężenia cholesterolu we krwi. Objawami, które pojawiały się niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) były: niepokój, zaburzenia emocjonalne, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego,

krwawienia z nosa, niestrawność, suchość w ustach, wzdęcia, zaparcia, łysienie, sucha skóra, bóle pleców, nietrzymanie moczu, krwawienia międzymiesiączkowe, pęknięcie torbieli jajnika, wydzieliny z dróg rodnych, obrzęk piersi, dyskomfort piersi, osłabienie, wzrost stężenia triglicerydów we krwi oraz zwiększenie masy ciała.

Nie zidentyfikowano na stronach URPL, FDA i EMA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Esmya (octan uliprystalu).

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i jeśli nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 18. Opublikowane analizy ekonomiczne.

Badanie	Kraj	Metodyka	Porównania	Wyniki
Nagy 2014 <u>Źródła finansowania:</u> Gedeon Richter Plc.	Węgry	CUA model Markowa 10-letni horyzont perspektywa płatnika publicznego	octan uliprystalu 5 mg przez 3 miesiące + leczenie operacyjne	ΔE 0,02 QALYG ΔK 397 EUR ICUR 19 200 EUR/QALY
			vs. obserwacja przez 3 miesiące (PLC) + leczenie operacyjne	
			octan uliprystalu 5 mg przez 3 miesiące + leczenie operacyjne	ΔE 0,18 QALYG ΔK 630 EUR ICUR 3575 EUR/QALY
			vs. natychmiastowa histerektomia	

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji octanu uliprystalu (Esmya) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.

Technika analityczna

Analiza koszt-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Octan uliprystalu (Esmya) + standardowe leczenie farmakologiczne + leczenie operacyjne vs. PLC + standardowe leczenie farmakologiczne + leczenie operacyjne.

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ i pacjentki).

Horyzont czasowy

Od 30. roku życia do wystąpienia menopauzy.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

Koszty

Uwzględniono koszty leku Esmya, standardowego leczenia farmakologicznego, leczenia operacyjnego i powikłań, działań niepożądanych oraz monitorowania.

Model

Wnioskodawca przedstawił polską adaptację modelu Markowa przygotowanego w programie MS Excel. Model uwzględniał następujące stany zdrowia: brak/łagodne krwawienia miesiączkowe, ciężkie krwawienia miesiączkowe, miomektomia, histerektomia, stan po histerektomii, menopauza, zgon. Skuteczność kliniczna na podstawie badania PEARL I. Użyteczności stanów przedoperacyjnych przyjęto na podstawie Nagy 2014, stanów operacyjnych na podstawie Sculpher 2004, użyteczności w populacji generalnej na podstawie Golicki 2010, a spadków związanych z niepłodnością na podstawie Smith 2008 i Trent 2011. W scenariuszu podstawowym przyjęto, że pacjentki stosują lek Esmya przez 5 miesięcy, a standardowe leczenie farmakologiczne przez 3 miesiące. Rodzaj zabiegu operacyjnego przyjęto na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości uwzględniając zmianę czasu leczeniem lekiem Esmya, zmianę utraty użyteczności związanej z niepłodnością, odsetków rodzajów operacji, stóp dyskontowych i horyzontu czasowego.

Tabela 19. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość			Źródło
początkowy wiek pacjentek	30 lat			INSE 2014
czas stosowania leku Esmya	5 miesięcy			PEARL III
czas stosowania standardowego leczenia farmakologicznego	3 miesiące			opinia ekspertów
Stosowane procedury operacyjne	Brak/łagodne krwawienia	Ciężkie krwawienia		Źródło
brzuszną histerektomią	15%	25%		opinia ekspertów
laparoskopową histerektomią	15%	25%		
brzuszną miomektomią	49%	35%		
laparoskopową miomektomią	21%	15%		
Prawdopodobieństwa przejść Esmya	do 5. tyg.	6-9. tyg.	od 10. tyg.	Źródło
pozostanie w stanie ciężkie krwawienie	0,926	0,128	0,5	PEARL I wszystkie pacjentki znajdują się w stanie ciężkie krwawienia na początku modelu długość 1 cyklu: 5 tyg. długość kolejnych cykli: 4 tyg.
ciężkie krwawienie na brak/łagodne krwawienie	0,075	0,872	0,5	
brak/łagodne krwawienie na ciężkie krwawienie	0	0,143	0	
pozostanie w stanie brak/łagodne krwawienie	0	0,857	1	
Standardowe leczenie farmakologiczne	do 5. tyg.	6-9. tyg.	od 10. tyg.	
pozostanie w stanie ciężkie krwawienie	0,958	0,891	0,828	
ciężkie krwawienie na brak/łagodne krwawienie	0,042	0,109	0,172	
brak/łagodne krwawienie na ciężkie krwawienie	0	0	0,429	
pozostanie w stanie brak/łagodne krwawienie	0	1	0,571	
Koszty	Wartość w PLN			
terapia lekiem Esmya (na cykl)	683,5			zgodnie z wnioskiem
standardowe leczenie farmakologiczne (na cykl)	ciężkie krwawienia: 10,2 brak/łagodne krwawienia: 1,2			obwieszczenie MZ z 24 czerwca 2014 ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych cenniki aptek interentowych

histerektomii	3 633,2	średnia wartość hospitalizacji JGP M13 DUŻE ZABIEGI GÓRNEJ CZĘŚCI UKŁADU ROZRODCZEGO (Statystyka JGP NFZ)
miomektomii	2 378,4	średnia wartość hospitalizacji JGP M14 ŚREDNIE ZABIEGI GÓRNEJ CZĘŚCI UKŁADU ROZRODCZEGO (Statystyka JGP NFZ)
Użyteczności	Wartość	Źródło
populacja generalna	0,88-0,72 w zależności od wieku	Golicki 2010
brak/lagodne krwawienie	przed operacją: 0,830 po operacji: jak w populacji generalnej	Nagy 2014
ciężkie krwawienie	0,718	
histerektomia/miomektomia brzuszna	0,833 użyteczności populacji generalnej	Sculpher 2004
histerektomia/miomektomia laparoskopowa	0,852 użyteczności populacji generalnej	
stan po histerektomii	dla kobiet w wieku <50 lat 0,84 użyteczności populacji generalnej	Smith 2008 i Trent 2011
menopauza		

Ograniczenia według wnioskodawcy

Jako ograniczenia analizy wnioskodawca wymienia niewyróżnienie stanu zdrowia związanego z przedłużonym krwawieniem, co wg ekspertów klinicznych ma wpływ na decyzję o przeprowadzeniu operacji, oraz przyjęcie identycznego rozkładu rodzajów operacji dla pierwszej i kolejnej operacji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Zdaniem Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Szczegółowe uzasadnienie patrz rozdział 3.1.2 *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*. W ramach obliczeń własnych przedstawiono zrównanie wskaźników CUR.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Skuteczność standardowego leczenia farmakologicznego została przypisana skuteczności suplementacji żelazem z badania PEARL I. Szczegółowe zastrzeżenia względem komparatorów 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	W analizie ekonomicznej przyjęto, że rodzaj przeprowadzanej operacji zależy od nasilenia krwawień. Jednocześnie stosowanie leku Esmya ma wpływ na nasilenie krwawień, zatem pośrednio na rodzaj przeprowadzanej operacji. Brak jednak dowodów naukowych potwierdzających bezpośredni związek stosowania preparatu Esmya i wyboru rodzaju operacji. Szczegóły w rozdziale 3.3.2 Wyniki analizy skuteczności.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę podstawową przeprowadzono w horyzoncie „do menopauzy”, ponieważ objawy mięśniaków ustępują po menopauzie. Brak udowodnionego wpływu leku Esmya na wybór techniki operacyjnej – zasadne wydaje się skrócenie horyzontu „do operacji”.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	Wątpliwości budzi przyjęty czas stosowania standardowego leczenia farmakologicznego przed wykonaniem operacji.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę sprawdzono poprzez inspekcję formuł, wprowadzenie wartości skrajnych do modelu i obserwowanie kierunku zmian oraz zweryfikowanie wartości wejściowych, w tym przyjętych miar efektu klinicznego i użyteczności. Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie

zidentyfikowano też błędów rachunków. Wątpliwości budzi jednak przyjęty horyzont czasowy, wpływ leku Esmya na wybór typu operacji i czas farmakoterapii przedoperacyjnej, co zostało szczegółowo opisane poniżej. Należy też zwrócić uwagę na oparcie efektów klinicznych standardowego leczenia farmakologicznego na efektach z badania PEARL I, gdzie w grupie komparatora podawano wyłącznie preparaty żelaza. Oznacza to, że efekty standardowego leczenia farmakologicznego mogą być zaniżone w modelu wnioskodawcy. Z drugiej strony leczenie to jest stosowane w obydwu grupach i prawdopodobnie efekty są „podobnie” zaniżane w obydwu ramionach modelu. Analiza wrażliwości wnioskodawcy ograniczona, sprawdzająca jedynie podstawowe parametry. Nie przedstawiono analizy probabilistycznej, mimo że w modelu zaprogramowano taką możliwość.

Wpływ leku Esmya na wybór typu operacji

Wnioskodawca, na podstawie opinii ekspertów, przyjął, że rodzaj przeprowadzanej operacji zależy od nasilenia krwawień. Jednocześnie stosowanie leku Esmya ma wpływ na nasilenie krwawień, zatem pośrednio na rodzaj przeprowadzanej operacji. W dostępnych dowodach naukowych z badań PEARL I¹⁵ i PEARL II¹⁶ nie wykazano wpływu leczenia preparatem Esmya na wybór i przebieg operacji. W ramach obliczeń własnych przyjęto, że pacjentki są operowane wg odsetków właściwych dla ciężkich krwawień, tj. w stanie w jakim znajdują się na początku modelu. Inaczej mówiąc wybór operacji zależy od początkowego nasilenia krwawień i bólu, nie od objawów raportowanych po zastosowaniu leków zmniejszających krwawienia, przeciwbólowych i w inny sposób zmniejszających objawy mięśniaków.

Horyzont analiz

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął horyzont czasowy „do menopauzy”, tj. model śledzi pacjentki od 30 roku życia do momentu, aż wszystkie znajdą się w stanie menopauza lub umrą. Podejście takie jest uzasadnione ustępowaniem objawów mięśniaków macicy po menopauzie. Ponieważ jednak w dostępnych dowodach naukowych z badań PEARL I¹⁵ i PEARL II¹⁶ nie wykazano wpływu leczenia preparatem Esmya na wybór i przebieg operacji, modelowanie leczenia pacjentki po przeprowadzeniu operacji nie wydaje się uzasadnione. W ramach obliczeń własnych zdecydowano się skrócić horyzont analizy „do operacji” – model kończy się w momencie przeprowadzenia leczenia operacyjnego. Ponadto w ramach analizy wrażliwości dodano scenariusz zakładający, że wyjściowy wiek pacjentek to 25 lat, ponieważ wnioskowane wskazanie obejmuje kobiety w wieku 19-40 lat.

Czas podawania leków

Wnioskodawca przyjął czas podawania leku Esmya na podstawie średniej z badania PEARL III (5 miesięcy), natomiast czas podawania standardowej terapii na podstawie opinii ekspertów (3 miesiące). Nie jest jednak jasne dlaczego zasadne jest odwlekanie leczenia operacyjnego, mimo że jest to terapia uznawana za złoty standard, której celem jest wyeliminowanie choroby, a nie leczenie jej objawów. W istocie leki podawane przed operacją mają na celu łagodzenie objawów, a operacja powinna mieć miejsce najszybciej jak to możliwe. Należy zwrócić uwagę na zbliżony koszt leczenia operacyjnego i stosowania leku Esmya, tj. leczenia eliminującego mięśniaki i leczenia jedynie czasowo łagodzącego objawy. W pewnym uproszczeniu, przy tych samych środkach przeznaczanych na leczenie pacjentek z mięśniakami, każde zastosowanie leku Esmya oznacza rezygnację z jednej operacji.

Mając na uwadze powyższe wątpliwości, zdecydowano się w ramach scenariusza podstawowego w obliczeniach Agencji przyjąć inny czas stosowania leków, tj. 3-miesięczny dla leku Esmya (1 cykl leczenia zgodnie z ChPL Esmya, maksymalnie możliwe są 2 cykle leczenia) oraz 1-miesięczny dla standardowej terapii (najszybsze przeprowadzenie operacji od rozpoznania). Zważywszy jednak na niepewność co do rzeczywistego czasu leczenia oraz ograniczoną analizę wrażliwości wnioskodawcy, w ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki dla wszystkich kombinacji czasów leczenia.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych na pacjentkę dla porównania Esmya vs. PLC z horyzoncie czasowym „do menopauzy”

Efekty zdrowotne	Esmya	PLC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	15,05	14,80
Liczba lat życia (LY)	19,39	19,39

Tabela 22. Zestawienie kosztów dla porównania Esmya vs. PLC w horyzoncie czasowym „do menopauzy” [PLN]

Kategoria kosztów	Esmya	PLC
Perspektywa NFZ		
Koszt leku Esmya		
Koszty operacji		
Pozostałe koszty		
Koszty łączne	7 518,45	4 233,34
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjentki)		
Koszt leku Esmya		
Koszty operacji		
Pozostałe koszty		
Koszty łączne	7 633,24	4 312,56

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Esmya vs. PLC
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,26
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów [PLN]	3 285,11
ICUR [PLN/QALYG]	12 736,30
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjentki)	
Różnica kosztów [PLN]	3 320,68
ICUR [PLN/QALYG]	12 874,21

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy oszacowany ICUR wynosi 12 736 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 12 874 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem 3 x PKB *per capita* w wysokości 119 577 PLN/QALYG.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Esmya wynosi 5 449,12 PLN z perspektywy NFZ i 5 442,83 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z proponowaną ceną zbytu netto zaproponowaną przez wnioskodawcę w wysokości [] PLN.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy nie zmienia wyników wnioskowania, tj. we wszystkich scenariuszach lek Esmya jest droższy i skuteczniejszy od PLC, a wynik ICUR jest mniejszy od aktualnie obowiązującego progu w wysokości 119 577 PLN/QALYG.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze ograniczenia analizy wnioskodawcy opisane w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne.

Analiza podstawowa – oszacowanie Agencji

W scenariuszu podstawowym przyjęto 3-miesięczny czas leczenia preparatem Esmya, 1-miesięczny czas standardowego leczenia, horyzont czasowy „do operacji” oraz brak wpływu leczenia przedoperacyjnego na wybór typu operacji, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi.

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej – scenariusz podstawowy AOTM

Parametr	Esmya vs. PLC
Perspektywa NFZ	
ICUR [PLN/QALYG]	220 624,48
Cena progowa [PLN]	312,54
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjentki)	
ICUR [PLN/QALYG]	224 207,12
Cena progowa [PLN]	303,06

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej, po zmianach czasu leczenia i horyzontu czasowego, oszacowany ICUR wynosi 220 624 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 224 207 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem 3 x PKB *per capita* w wysokości 119 577 PLN/QALYG.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Esmya wynosi 312,54 PLN z perspektywy NFZ i 303,06 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z proponowaną ceną zbytu netto zaproponowaną przez wnioskodawcę w wysokości PLN.

Zrównanie CUR

Zdaniem Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Szczegółowe uzasadnienie patrz 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono zrównanie wskaźników CUR.

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej – zrównanie CUR – scenariusz podstawowy wnioskodawcy

Parametr	Esmya vs. PLC
Perspektywa NFZ	
Esmya CUR [PLN/QALYG]	499,47
PLC CUR [PLN/QALYG]	286,13
Cena zrównująca koszt stosowania (zrównująca CUR) [PLN]	32,13 (odpłatność pacjentki 30%)
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjentki)	
Esmya CUR [PLN/QALYG]	507,09
PLC CUR [PLN/QALYG]	291,49
Cena zrównująca koszt stosowania (zrównująca CUR) [PLN]	19,04 (odpłatność pacjentki 30%)

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej – zrównanie CUR – scenariusz podstawowy AOTM

Parametr	Esmya vs. PLC
Perspektywa NFZ	
Esmya CUR [PLN/QALYG]	19 750,37
PLC CUR [PLN/QALYG]	12 496,86

Parametr	Esmya vs. PLC
Cena zrównująca koszt stosowania (zrównująca CUR) [PLN]	45,80 (odpłatność pacjentki 30%)
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjentki)	
Esmya CUR [PLN/QALYG]	19 992,68
PLC CUR [PLN/QALYG]	12 618,54
Cena zrównująca koszt stosowania (zrównująca CUR) [PLN]	25,45 (odpłatność pacjentki 30%)

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie wnioskodawcy cena zrównująca koszt stosowania produktu leczniczego Esmya i PLC wynosi 32,13 PLN z perspektywy NFZ i 19,04 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Z kolei przy wartościach CUR oszacowanych w analizie AOTM (czas standardowego leczenia, horyzont czasowy „do operacji” oraz brak wpływu leczenia przedoperacyjnego na wybór typu operacji) cena zrównująca koszt stosowania produktu leczniczego Esmya i PLC wynosi 45,80 PLN z perspektywy NFZ i 25,45 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z proponowaną ceną zbytu netto zaproponowaną przez wnioskodawcę w wysokości PLN.

Rozszerzona analiza wrażliwości – czas podawania leków

W ramach rozszerzonej analizy wrażliwości sprawdzono wpływ zmiany czasu stosowania leku Esmya i standardowej terapii, w pełnym zakresie przewidzianym przez autorów modelu (0-6 miesięcy), dla horyzontu analizy „do operacji”. Przez pogrubienie wyróżniono wyniki zmieniające wnioskowanie.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości – ICUR dla horyzontu „do operacji”, perspektywa NFZ [PLN/QALYG]

		Warianty analizy - czas stosowanie leku Esmya [miesiące]						
		0	1	2	3	4	5	6
Warianty analizy - czas stosowania standardowego leczenia [miesiące]	0	równe efekty i koszty	porównywalne efekty, różnica kosztów 208,80 zł	622 303,80	229 058,45	98 975,21	106 757,26	111 984,84
	1	138 204,39	1 920 121,25	262 813,13	200 320,23	107 073,47	113 058,55	117 264,39
	2	80 547,25	218 963,64	163 777,00	158 329,98	100 238,52	107 787,30	113 295,49
	3	63 649,76	136 991,58	108 212,04	134 228,27	94 769,00	103 493,43	109 917,74
	4	53 676,63	103 863,87	82 381,15	106 400,11	88 558,84	97 841,70	104 952,15
	5	46 038,52	82 874,49	66 158,77	87 860,67	82 207,65	91 714,77	99 123,83
	6	40 273,88	69 190,28	55 239,83	74 822,71	76 666,95	86 277,50	93 880,77

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – ICUR dla horyzontu „do operacji”, perspektywa wspólna (NFZ + pacjentki) [PLN/QALYQ]

		Warianty analizy - czas stosowanie leku Esmya [miesiące]						
		0	1	2	3	4	5	6
Warianty analizy - czas stosowania standardowego leczenia [miesiące]	0	równe koszty i efekty	porównywalne efekty, różnica kosztów 242,15 zł	667 693,0	240 055,74	104 026,20	111 427,64	116 395,70
	1	128 956,97	1 927 311,39	267 038,94	203 997,31	110 137,66	116 131,98	120 343,27
	2	71 178,36	211 823,68	162 820,58	159 016,73	102 062,11	109 831,67	115 501,32
	3	53 459,92	128 061,39	105 418,63	133 078,81	95 584,15	104 670,07	111 366,58
	4	42 667,94	93 769,08	78 658,08	104 162,37	88 505,04	98 242,37	105 702,86
	5	34 426,73	72 061,78	61 865,51	84 910,77	81 402,35	91 426,13	99 240,02
	6	28 201,91	57 883,86	50 559,82	71 369,51	75 210,70	85 381,13	93 429,75

Wyniki rozszerzonej analizy wrażliwości wskazują, że skrócenie czasu podawania leku Esmya przy jednoczesnym skróceniu czasu podawania standardowego leczenia prowadzi do zmiany wnioskowania, tj. Esmya jest droższa i skuteczniejsza, a wyniki są większe od przyjętego progu koszt-żyteczności. W pewnym uproszczeniu, szybsze przeprowadzenie operacji prowadzi do braku koszt-efektywności leku Esmya.

Należy zwrócić uwagę, że pierwszy cykl modelu trwa 5 tygodni, zatem pierwsze różnice w efektach ujawniają się także po takim okresie. Przyjęcie krótszego czasu podawania leków, tj. 1 miesiąca, powoduje, że naliczone zostają jedynie koszty ich stosowania. Oznacza to, że wyniki analizy dla stosowania leku Esmya przez 1 miesiąc nie powinny być interpretowane wprost. Przyjęcie 1-miesięcznego czasu stosowanie standardowej terapii ma mniejszy wpływ na wyniki, ponieważ jedynie 4,2% pacjentek stosujących to leczenie doświadcza złagodzenia objawów po 5 tygodniach.

Rozszerzona analiza wrażliwości – wyjściowy wiek pacjentek

Poniżej zaprezentowano wyniki dla scenariusza podstawowego AOTM, tj. 3-miesięczny czas leczenia preparatem Esmya, 1-miesięczny czas standardowego leczenia, horyzont czasowy „do operacji” oraz brak wpływu leczenia przedoperacyjnego na wybór typu operacji, oraz przy założeniu, że wyjściowy wiek pacjentek to 25 lat (w scenariuszu podstawowym wnioskodawcy – 30 lat). Zmiana wyjściowego wieku pacjentek skutkuje znacznym wzrostem ICUR. Należy zaznaczyć, że zmniejszenie wyjściowego wieku pacjentek w analizie podstawowej wnioskodawcy daje odwrotny wynik, tj. skutkuje zmniejszeniem ICUR.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz podstawowy AOTM z wyjściowym wiekiem pacjentek 25 lat

Parametr	Esmya vs. PLC
Perspektywa NFZ	
ICUR [PLN/QALYG]	904 183,28
Cena progowa [PLN]	106,17 (odpłatność pacjentki 30%)
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjentki)	
ICUR [PLN/QALYG]	918 865,68
Cena progowa [PLN]	65,84 (odpłatność pacjentki 30%)

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano octan uliprystalu (Esmya) + standardowe leczenie farmakologiczne + leczenie operacyjne vs. PLC + standardowe leczenie farmakologiczne + leczenie operacyjne w w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia. Miarą efektu klinicznego było nasilenie krwawień w badaniu PEARL I. Przedstawiono analiza koszt-żyteczności, model Markowa w horyzoncie od 30. roku życia do wystąpienia menopauzy, perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjentki).

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy oszacowany ICUR wynosi 12 736 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 12 874 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem 3 x PKB *per capita* w wysokości 119 577 PLN/QALYG. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Esmya wynosi 5 449,12 PLN z perspektywy NFZ i 5 442,83 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z proponowaną ceną zbytu netto zaproponowaną przez wnioskodawcę w wysokości █████ PLN. Żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy nie zmienia wyników wnioskowania

Mając na uwadze ograniczenia analizy wnioskodawcy opisane w rozdziale 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy* zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne. W scenariuszu podstawowym przyjęto 3-miesięczny czas leczenia preparatem Esmya, 1-miesięczny czas standardowego leczenia, horyzont czasowy „do operacji” oraz brak wpływu leczenia przedoperacyjnego na wybór typu operacji, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi. W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej AOTM oszacowany ICUR wynosi 220 624 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 224 207 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Esmya wynosi 312,54 PLN z perspektywy NFZ i 303,06 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki).

Zdaniem Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Szczegółowe uzasadnienie patrz 3.1.2 *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*. Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie wnioskodawcy cena zrównująca koszt stosowania produktu leczniczego Esmya i PLC wynosi 32,13 PLN z perspektywy NFZ i 19,04 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Z kolei przy wartościach CUR oszacowanych w analizie AOTM cena zrównująca koszt

stosowania produktu leczniczego Esmya i PLC wynosi 45,80 PLN z perspektywy NFZ i 25,45 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki).

Wyniki rozszerzonej analizy wrażliwości AOTM wskazują, że skrócenie czasu podawania leku Esmya przy jednoczesnym skróceniu czasu podawania standardowego leczenia prowadzi do zmiany wnioskowania, tj. Esmya jest droższa i skuteczniejsza, a wyniki są większe od przyjętego progu koszt-użyteczności. W pewnym uproszczeniu, szybsze przeprowadzenie operacji prowadzi do braku koszt-efektywności leku Esmya. Ponadto zmiana wyjściowego wieku pacjentek w scenariuszu podstawowym AOTM skutkuje znacznym wzrostem ICUR. Należy zaznaczyć, że zmniejszenie wyjściowego wieku pacjentek w analizie podstawowej wnioskodawcy daje odwrotny wynik, tj. skutkuje zmniejszeniem ICUR.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych octanu uliprystalu (Esmya) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.

Populacja i wielkość sprzedaży

Liczbę, dorosłych kobiet z mięśniakami macicy kwalifikujących się do leczenia operacyjnego oszacowano na podstawie liczby dorosłych kobiet hospitalizowanych w celu przeprowadzenia histerektomii, miomektomii oraz innych metod prowadzących do usunięcia mięśniaków, w tym histeroskopowej ablacji endometrium na podstawie Statystyk JGP (grupa M13, M14²⁰).

Koszty leczenia szacowano na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 dla leków refundowanych oraz udziału leków w sprzedaży DDD (wg WHO, gdyż leki stosowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) od maja 2013 do kwietnia 2014²¹. Koszt dla pacjenta leków nierefundowanych oszacowano na podstawie ceny detalicznej preparatu Ascofer, zarejestrowanego w tym wskazaniu, z 5 losowo wybranych aptek internetowych. Dawkowanie preparatu przyjęto za zalecanym w ChPL lub w przypadku kwasu traneksamowego, na podstawie badania z grupą pacjentek z mięśniakami macicy, które włączono do odnalezionego przeglądu systematycznego dla tego leku²². W badaniu stosowano postać doustną kwasu traneksamowego. Koszty miomektomii i histerektomii określono na podstawie kosztu hospitalizacji w ramach JGP w 2013 roku²⁰. Grupę dopasowano na podstawie przypisanych procedur. Pozostałe koszty szacowano na podstawie Załącznika 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r., załącznika 2 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2014 r. i informatora o umowach w 2014 roku ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia^{23 24 25}.

Perspektywa

NFZ i odrębnie pacjentki

Horyzont czasowy

3-letni.

Kluczowe założenia

Wyniki przedstawiono w dwóch scenariuszach:

1. istniejącym – octan uliprystalu nie będzie refundowany z budżetu państwa, a struktura użycia technologii medycznych stosowanych w leczeniu mięśniaków macicy pozostanie niezmienną;
2. nowym – lek Esmya jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, terapia preparatem Esmya spowoduje odsunięcie konieczności przeprowadzenia operacji na następny rok u 16% pacjentek, a stosunek miomektomii do histerektomii po leczeniu preparatem Esmya będzie taki sam jak obserwowany w praktyce klinicznej, czyli 1:1. Sprzedaż leku Esmya będzie wzrastała w ciągu trzyletniego horyzontu czasowego (50% populacji docelowej w 1 roku, 90% w 2 roku i 100% udziału w 3 roku).

Docelowy udział octanu uliprystalu w rynku leków refundowanych szacowano w oparciu o dostępne dane dotyczące hospitalizacji kobiet z objawowymi mięśniakami macicy.

W wariantcie minimalnym przyjęto, że populacja pozostanie taka sama, zmniejszono natomiast czas przyjmowania preparatu Esmya do 3 miesięcy, czyli jednego cyklu terapii. W wariantcie maksymalnym populację powiększono o liczbę kobiet hospitalizowanych wg grupy grupy M15 oraz zwiększono czas przyjmowania preparatu Esmya do 2 cykli czyli 6 miesięcznej terapii.

Tabela 30. Szacowana liczba pacjentów leczonych octanem uliprystalu we wnioskowanym wskazaniu

	Liczba pacjentów leczonych octanem uliprystalu		
	1 .rok analizy	2. rok analizy	3. rok analizy
Scenariusz podstawowy	4 411	7 940	8 823
Wariant minimalny	4 411	7 940	8 823
Wariant maksymalny	5 594	10 070	11 189

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskodawca wnosi o utworzenie odrębnej grupy limitowej w związku z tym, że obecnie żaden lek nie jest refundowany w leczeniu przedoperacyjnym objawów mięśniaków. Zgodnie z powyższym refundacja preparatu Esmya wymaga utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Przy proponowanej cenie (cena detaliczna zadeklarowana przez producenta leku Esmya:) octan uliprystalu kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków (octan uliprystalu, NLPZ, preparaty zawierające żelazo, kwas traneksamowy, progesteron), operacji (odstąpiono od uwzględniania kosztów embolizacji tętnic macicznych¹), porad ginekologicznych bez USG i z USG oraz koszty transfuzji krwi.

Ograniczenia według wnioskodawcy (fragmenty analizy BIA wnioskodawcy)

- brak dokładnych danych o wielkości populacji docelowej. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby kobiet w wieku 19-40 lat Statystyk JGP (grupa M13 i M14, a w wariacie maksymalnym także grupy JGP M15).
- nieuwzględnienie w wydatkach pacjentów kosztów terapii przedoperacyjnej analogami GnRH. Analogi GnRH jako jedyne, oprócz octanu uliprystalu, są zarejestrowane w Polsce do leczenia przedoperacyjnego objawów mięśniaków macicy. Brak jest dokładnych danych o odsetku kobiet stosujących te leki w okresie przedoperacyjnym.
- przyjęte uproszczenie zgodnie z którym występujące nieprawidłowe krwawienia z macicy mogą mieć wyłącznie umiarkowany do ciężkiego stopień intensywności. Takie założenie determinuje przyjęty w analizie sposób leczenia krwawień w okresie przedoperacyjnym (zużycie leków stosowanych w zmniejszaniu krwawień z macicy) oraz stosunek histerektomii do miomektomii.
- oszacowanie wyłącznie kosztu leczenia jednego z objawów mięśniaków macicy, czyli nieprawidłowych krwawień z macicy. Nadmierne krwawienia z macicy są najbardziej uciążliwym z objawów mięśniaków macicy, a ich obecność bądź brak wpływa na decyzję pacjentki co do leczenia operacyjnego, stąd przy szacowaniu kosztów skupiono się wyłącznie na tym objawie.

¹ Wg Agencji nie odstąpiono od uwzględniania kosztów embolizacji tętnic macicznych ponieważ procedura ta jest rozliczana w ramach grupy JGP M13 (ICD-9: 68.24 Histerolaparoskopia lecznicza- Uterine artery embolization [UAE] with coils)

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca posługuje się danymi na temat przeprowadzonych zabiegów leczenia operacyjnego mięśniaków macicy, które nie są zgodne z dostępnymi danymi epidemiologicznymi dotyczącymi kobiet kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Szczegóły i obliczenia wg Agencji dotyczące populacji zamieszczono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	Horyzont analizy 3-lata. Brak danych pozwalających wnioskować o stabilizacji rynku, jednak możliwość całkowitego przejęcia rynku przez preparat Esmya w trzecim roku analizy wydaje się prawdopodobna.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	W analizie klinicznej, w przeglądzie systematycznym badań nie uwzględniono leczenia refundowanego obecnie w Polsce. W analizie ekonomicznej uwzględniono takie same komparatory jak w analizie wpływu na budżet.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie rozpatrywano przekroczenia budżetu NFZ na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	15 864
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2015: 8 823
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	2015: 4 410 2016: 7 940 2017: 8 823

W dniu 9 grudnia 2014 r. wystąpiono do NFZ z prośbą o dane dotyczące rzeczywistej liczby zabiegów operacyjnych w grupie wiekowej kobiet 19-40 lat z mięśniakami macicy (pismo znak AOTM-OT-4350-41(14)/AGi/2014). Zgodnie z danymi otrzymanymi w dniu 17 grudnia 2014 r. (pismo znak NFZ/CF/DSOZ/2014) w latach 2010-2013 hospitalizowano średnio 6 134 kobiety rocznie z powodu mięśniaków macicy w rozpatrywanej grupie wiekowej. Natomiast w pierwszym półroczu roku 2014 liczba hospitalizowanych kobiet wyniosła 3 393.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika dotyczące wprowadzenia refundacji leku Esmya (octan uliprystalu) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [PLN]

Typ kosztów	Roczne koszty [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszty terapii refundowanym preparatem Esmya	0,00	0,00
Koszty okresu przedoperacyjnego łącznie	818 686	668 960
<i>Leki stosowane w nieprawidłowych krwawieniach z macicy</i>	210 252	668 960
<i>Porady ginekologiczne i transfuzje krwi</i>	608 434	0
Koszty operacji	26 520 350	0
Koszty porad ginekologicznych w ciągu miesiąca po operacji	338 009	0
KOSZTY CAŁKOWITE	27 677 045	668 960

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

Typ kosztów	2015 (50% populacji docelowej)		2016 (90% populacji docelowej)		2017 (100% populacji docelowej)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszty terapii refundowanym preparatem Esmya						
Koszty okresu przedoperacyjnego łącznie						
<i>Leki stosowane w nieprawidłowych krwawieniach z macicy</i>						
<i>Porady ginekologiczne i transfuzje krwi</i>						
Koszty operacji						
Koszty porad ginekologicznych w ciągu miesiąca po operacji						
KOSZTY CAŁKOWITE	40 664 398	631 643	53 203 290	601 787	57 521 949	594 317

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

Typ kosztów	2015 (50% populacji docelowej)		2016 (90% populacji docelowej)		2017 (100% populacji docelowej)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszty terapii refundowanym preparatem Esmya						
Koszty okresu przedoperacyjnego łącznie						
<i>Leki stosowane w nieprawidłowych krwawieniach z macicy</i>						
<i>Porady ginekologiczne i transfuzje krwi</i>						
Koszty operacji						
Koszty porad ginekologicznych w ciągu miesiąca po operacji						
KOSZTY CAŁKOWITE	12 987 353	-37 317	25 526 244	-67 172	29 844 904	-74 643

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant minimalny i maksymalny [PLN]

Typ kosztów	2015 (50% populacji docelowej)		2016 (90% populacji docelowej)		2017 (100% populacji docelowej)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Wariant minimalny *	Koszty terapii refundowanym preparatem Esmya					
	Koszty okresu przedoperacyjnego łącznie					
	<i>Leki stosowane w nieprawidłowych krwawieniach z macicy</i>					
	<i>Porady ginekologiczne i transfuzje krwi</i>					
	Koszty operacji					
	Koszty porad ginekologicznych w ciągu miesiąca po operacji					
	KOSZTY CAŁKOWITE	7 038 679	-10 851	14 818 360	-19 532	17 946 206
Wariant maksymalny **	Koszty terapii refundowanym preparatem Esmya					
	Koszty okresu przedoperacyjnego łącznie					
	<i>Leki stosowane w nieprawidłowych krwawieniach z macicy</i>					
	<i>Porady ginekologiczne i transfuzje krwi</i>					
	Koszty operacji					
	Koszty porad ginekologicznych w ciągu miesiąca po operacji					
	KOSZTY CAŁKOWITE	20 750 050	-41 116	40 077 669	-74 015	46 408 500

* 1 cykl leczenia preparatem Esmya, bez zmian w populacji (8 823 kobiet)

** 2 cykle leczenia preparatem Esmya, populacja 11 189 kobiet

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową w wariantcie podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym, drugim i trzecim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 13 mln, 25,5 mln i 30 mln PLN. Według scenariusza istniejącego obecne koszty płatnika publicznego związane z leczeniem mięśniaków macicy to około 27,7 mln PLN. Według scenariusza nowego koszty całkowite płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia mięśniaków macicy wynoszą około 40,7 mln, 53,2 mln i 57,5 mln PLN w poszczególnych latach horyzontu czasowego.

W wariantcie minimalnym, wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych wiąże się ze wzrostem kosztów o ok. 7 mln, 15 mln i 18 mln PLN w poszczególnych latach horyzontu czasowego. W wariantcie maksymalnym wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych spowoduje wzrost wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 21 mln, 40 mln i 46 mln PLN.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W przedstawionej analizie wpływu na budżet wnioskodawca posługuje się danymi na temat przeprowadzonych zabiegów leczenia operacyjnego mięśniaków macicy. Według danych podanych przez eksperta, [REDAKTOWANE], i odnalezionych w źródłach mięśniaki macicy rozwijają się u 40 do nawet 70% kobiet, w tym u 12-25% mają one charakter objawowy, w tym w 50% przypadków objawy są umiarkowane do ciężkich. W związku z tym można przypuszczać, że liczba kobiet kwalifikujących się do operacji jest znacznie wyższa niż liczba kobiet leczonych operacyjnie według danych NFZ. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem pacjentek, które kwalifikują się do operacji i mogą być leczone preparatem Esmya. Tymczasem dane z badań PEARL I i PEARL II wskazują, że duży procent kobiet, które były leczone farmakologicznie, po terapii rezygnuje z leczenia operacyjnego.

Poniżej zaprezentowano obliczenia na podstawie danych GUS w populacji kobiet w wieku 19-40 w Polsce oraz oszacowań eksperta. Konserwatywnie przyjęto, że umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków występują u 6% rozpatrywanej populacji kobiet (połowa z niższej wartości wskazanej przez eksperta). Oszacowanie eksperta potwierdza badanie epidemiologiczne. Według badania kohortowego przeprowadzonego w Niemczech na grupie 10 241 kobiet i opartego na ankietach dotyczących zdrowia, 5% kobiet deklaroowało, że chorują na mięśniaki natomiast 10% miało postawioną diagnozę tej choroby.²⁶ Oznacza to, że zgodnie z wnioskowanym wskazaniem lek Esmya mogłoby stosować ponad 982 tys. kobiet. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wpływu na budżet przy założeniu, że lek Esmya stosuje 10, 50 i 100% kobiet z wnioskowanej populacji.

Tabela 37. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych GUS i opinii eksperta

Populacja	Źródło	Wielkości populacji
Liczba kobiet w wieku 19-40	GUS, Stan ludności wg płci i roku urodzenia w dniu 30.06.2014 r. (tablica 4), http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx	16 366 308
Liczba kobiet z objawowymi mięśniakami macicy	12% w wieku 19-40, zgodnie z mniejszym odsetkiem podanym przez eksperta, [REDAKTOWANE]	1 963 957
Liczba kobiet z umiarkowanymi i ciężkimi objawowymi mięśniakami macicy	50% kobiet z objawowymi mięśniakami, zgodnie z opinią eksperta, [REDAKTOWANE]	981 978
10% oszacowanej populacji	założenie	98 198
50% oszacowanej populacji		490 989
100% oszacowanej populacji		981 978

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty AOTM [PLN]

Typ kosztów	Populacja stosująca lek Esmya (jako odsetek populacji wnioskowanej)					
	10%		50%		100%	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszty terapii refundowanym preparatem Esmya	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty operacji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
KOSZTY CAŁKOWITE	336 952 985	-830 753	1 684 764 925	-4 153 767	3 369 529 850	-8 307 534

Wyniki wskazują na potencjalne znaczne obciążenie budżetu NFZ w przypadku refundacji leku Esmya. Przy założeniu, że lek będzie stosować 10, 50 i 100% wnioskowanej populacji objęcie refundacją leku Esmya wiąże się ze wzrostem kosztów w wysokości odpowiednio 0,34; 1,68 i 3,37 mld PLN.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych octanu uliprystalu (Esmya) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową.

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową w wariantie podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym, drugim i trzecim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 13 mln, 25,5 mln i 30 mln PLN. Według scenariusza istniejącego obecne koszty płatnika publicznego związane z leczeniem mięśniaków macicy to około 27,7 mln PLN. Według scenariusza nowego koszty całkowite płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia mięśniaków macicy wynoszą około 40,7 mln, 53,2 mln i 57,5 mln PLN w poszczególnych latach horyzontu czasowego.

W wariantie minimalnym, wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych wiąże się ze wzrostem kosztów o ok. 7 mln, 15 mln i 18 mln PLN w poszczególnych latach horyzontu czasowego. W wariantie maksymalnym wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych spowoduje wzrost wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 21 mln, 40 mln i 46 mln PLN.

W przedstawionej analizie wpływu na budżet wnioskodawca posługuje się danymi na temat przeprowadzonych zabiegów leczenia operacyjnego mięśniaków macicy. Według danych podanych przez eksperta, [REDAKTOWANE], i odnalezionych w źródłach, mięśniaki macicy rozwijają się u 40 do nawet 70% kobiet, w tym u 12-25% mają one charakter objawowy, w tym w 50% przypadków objawy są umiarkowane do ciężkich. W związku z tym można przypuszczać, że liczba kobiet kwalifikujących się do operacji jest znacznie wyższa niż liczba kobiet leczonych operacyjnie według danych NFZ. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem pacjentek, które kwalifikują się do operacji i mogą być leczone preparatem Esmya. Tymczasem dane z badań PEARL I i PEARL II wskazują, że duży procent kobiet, które były leczone farmakologicznie, po terapii rezygnuje z leczenia operacyjnego.

Dokonano obliczeń własnych Agencji na podstawie danych GUS w populacji kobiet w wieku 19-40 w Polsce oraz oszacowań eksperta. Konserwatywnie przyjęto, że umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków występują u 6% rozpatrywanej populacji kobiet (połowa z niższej wartości wskazanej przez eksperta). Oznacza to, że zgodnie z wnioskowanym wskazaniem lek Esmya mogłoby stosować ponad 982 tys. kobiet.

Wyniki obliczeń Agencji wskazują na potencjalne znaczne obciążenie budżetu NFZ w przypadku refundacji leku Esmya. Przy założeniu, że lek będzie stosować 10, 50 i 100% wnioskowanej populacji objęcie refundacją leku Esmya wiąże się ze wzrostem kosztów w wysokości odpowiednio 0,34; 1,68 i 3,37 mld PLN.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na objęciu refundacją pierwszych odpowiedników leku trastuzumab. Mając na uwadze art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji może to spowodować obniżenie wydatków NFZ o 25%. Wielkość uwolnionych środków byłaby większa od wzrostu wydatków prognozowanego w ramach analizy wpływu na budżet. Dodatkowo wnioskodawca zakłada redukcję ceny preparatu Herceptin (trastuzumab) o ok. 0,80% co spowodowałoby redukcję rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania.

Tabela 39. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość rocznie uwolnionych środków [PLN]	
	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Objęcie refundacją pierwszego odpowiednika leku trastuzumab	56 898 277	56 949 319

Według wnioskodawcy, obniżenie ceny leku Herceptin powinno nastąpić w lipcu b.r., tymczasem jego cena nie uległa zmianie do dnia 22 października 2014 r.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących leczenia mięśniaków macicy odnaleziono dwie polskie rekomendacje wymieniające octan uliprystalu. Działanie UPA porównują z GnRH, który stanowi opcję terapeutyczną przygotowującą do operacyjnego usunięcia mięśniaków. Pozostałe rekomendacje nie zawierają zaleceń zastosowania wnioskowanego leku, co może być związane z rokiem wydania tych rekomendacji (przed lub w roku dopuszczenia octanu uliprystalu do obrotu). Szczegóły rekomendacji w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanych przez Agencję (w dniu 21 listopada 2014 r.) odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA:

- 5 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniem (ZINL 2013; SMC 2013; CDEC 2013; HAS 2012; AWMSG 2013).

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych użyto następujących słów kluczowych: Esmya, uliprystal. Odnalezione rekomendacje zostały uzupełnione o informacje wnioskodawcy i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
ZINL ²⁷ (Holandia), 2013	octan uliprystalu (Esmya)	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem Rekomenduje się finansowanie octanu uliprystalu w ramach załącznika 1B Systemu Refundacji Leków (GVS, Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem). Octan uliprystalu nie może być finansowany tak jak analogi GnRH, które umieszczone są w załączniku 1A GVS, ze względu na różnice we wskazaniu i na inną drogę podania. Leczenie octanem uliprystalu i analogami GnRH kończy się po 3 miesiącach. Uzasadnienie: W leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy skuteczność octanu uliprystalu została wystarczająco potwierdzona. UPA w porównaniu do leuproreliny jest efektywny kosztowo.
SMC ²⁸ (Szkocja), 2013	octan uliprystalu (Esmya)	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem Rekomenduje się finansowanie octanu uliprystalu ze środków publicznych. Okres terapii ograniczony jest do 3 miesięcy. Uzasadnienie: Octan uliprystalu jest skuteczniejszy od placebo i nie gorszy niż hormon uwalniający gonadotropiny pod względem hamowania krwawienia z macicy u kobiet z mięśniakami macicy i nadmiernymi krwawieniami w okresie przedoperacyjnym.
AWMSG ²⁹ (Walia), 2013	octan uliprystalu (Esmya)	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem Rekomenduje się jako opcję w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku reprodukcyjnym. Okres terapii jest ograniczony do trzech miesięcy.
CDEC ³⁰ (Kanada), 2013	octan uliprystalu	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem Rekomenduje się stosowanie octanu uliprystalu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które kwalifikują się do leczenia operacyjnego, jeśli spełnione są następujące warunki: - czas terapii nie przekracza 3 miesięcy, - pacjentka jest pod opieką/obserwacją ginekologa, - koszty leczenia nie powinny przekraczać kosztów terapii leku, z którym octan uliprystalu był porównywany (octan leuproliidu) Uzasadnienie: - w dwóch badaniach randomizowanych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby octanu uliprystalu wykazał większą skuteczność względem placebo (PEARL I) oraz nie gorszą, niż octan leuproliidu (PEARL II) w zmniejszeniu krwawienia u kobiet z mięśniakami macicy; ponadto stosowanie octanu uliprystalu związane było z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż w przypadku octanu leuproliidu (PEARL II), - miesięczny koszt stosowania octanu uliprystalu jest niższy niż koszt octanu leuproliidu.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS ³¹ (Francja), 2012	octan uliprystalu (Esmya)	Rekomendacja pozytywna Zaleca się umieszczenie octanu uliprystalu na liście leków refundowanych oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego we wnioskowanym wskazaniu oraz dawce. Poziom refundacji leku wynosi 65%. Uzasadnienie: - octan uliprystalu zmniejsza ilość krwawienia przed zabiegiem, powinien być stosowany tylko w leczeniu mięśniaków macicy, - Esmya prowadzi do minimalnej poprawy usług medycznych (ASMRIV) w porównaniu z leuproreliną w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Esmya (octan uliprystalu) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTMiA 2012		+		ograniczenie okresu terapii do 3-6 miesięcy
	Polska	PTG 2012		+		
	Francja	CNGOF 2012				SPRM w momencie powstania wytycznych były w fazie oceny
	USA	AAGL 2012				rekomendacje wskazują na potrzebę indywidualnego doboru rodzaju terapii
		ACOG 2008				
	Wielka Brytania	NICE 2007				
Hong Kong	HK COG 2008					
Rekomendacje refundacyjne	Holandia	ZINL 2013		+		ograniczenie okresu terapii do 3 miesięcy
	UK, lokalne	AWMSG 2013		+		
	Szkocja	SMC 2013		+		
	Kanada	CDEC 2013		+		
	Francja	HAS 2012	+			brak uwag

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	nd.	NIE
Belgia	TAK	100%	refundowany 3 miesięczny cykl terapii	NIE
Bułgaria	TAK	100%	refundacja szpitalna	NIE
Chorwacja	brak danych			
Cypr	nd.	nd.	nd.	nd.
Czechy	TAK	85%	nd.	NIE
Dania	TAK	100%	nd.	NIE
Estonia	TAK	50%	nd.	NIE
Finlandia	TAK	35%	nd.	NIE
Francja	TAK	65%	nd.	NIE
Grecja	NIE	nd.	nd.	nd.
Hiszpania	TAK	90%	nd.	NIE
Holandia	TAK	100%	nd.	NIE
Irlandia	TAK	100%	nd.	NIE
Islandia	NIE	nd.	nd.	nd.
Liechtenstein	nd.	nd.	nd.	nd.
Litwa	proces refundacyjny w toku	nd.	nd.	nd.
Luksemburg	TAK	100%	nd.	NIE
Łotwa	proces refundacyjny w toku	nd.	nd.	nd.
Malta	NIE	nd.	nd.	nd.
Niemcy	TAK	100%	nd.	NIE
Norwegia	TAK	100%	nd.	NIE
Portugalia	TAK	35%	nd.	NIE
Rumunia	proces refundacyjny w toku	nd.	nd.	nd.
Słowacja	TAK	91,50%	nd.	NIE
Słowenia	TAK	100%	nd.	NIE
Szwajcaria	TAK	100%	nd.	NIE

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Szwecja	TAK	100%	nd.	NIE
Węgry	TAK	90%	nd.	TAK
Wielka Brytania	TAK	100%	nd.	NIE
Włochy	TAK	100%	nd.	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Esmya (octan uliprystalu) jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (informacje z 30 krajów; nie zostały podane dane dla Chorwacji). Odsetek refundacji wnioskowanego leku waha się od 35 do 100%. W 3 krajach (Litwa, Łotwa, Rumunia) proces refundacyjny jest obecnie w toku. Ograniczeniami są: okres terapii (Belgia) lub refundacja ograniczona jest do leczenia szpitalnego (Bułgaria). Instrumenty podziału ryzyka stosowane są w jednym kraju tj. na Węgrzech.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 4 krajach (Estonia, Portugalia, Słowacja, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*² (w tabeli oznaczone przez pogrubienie), w 2 proces refundacyjny jest w toku, dla Chorwacji nie zostały podane informacje, w Grecji lek nie jest refundowany. We wspomnianych 4 krajach lek jest finansowany z refundacją 35%, 50%, 90% i 91,5%. Instrumenty podziału ryzyka stosowane są w jednym kraju (Węgry).


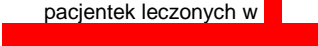
² Kraje o PKB *per capita* +/-15% względem Polski: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Informacja na podstawie komunikatu AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>, 22.10.2014 r.).

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie postępowanie wystąpiono łącznie do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia 18.12.2014 uzyskano jedno stanowisko.

Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Esmya (octan uliprystalu) w leczeniu przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Leczenie octanem uliprystalu (ang. <i>uliprystal acetate</i> - UPA) powinno być finansowane ze środków publicznych z następujących powodów:</p> <p>1. Istnieje wiele korzyści klinicznych zastosowanie terapii UPA przed leczeniem operacyjnym mięśniaków macicy. Korzyści te są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wyprowadzenie pacjentki z anemii przed operacją - mniejsze ryzyko pow kłań - mniejsza utrata krwi podczas operacji – mniejsze ryzyko transfuzji •możliwość wykonania miomektomii zamiast histeroskopii •możliwość wykonania miomektomii drogą laparoskopową (wytuszczenie łatwiejsze technicznie) •możliwość wykonania jednoczesowej miomektomii histeroskopowej •poprawa rokowania u pacjentki z mięśniakami leczonej z powodu niepłodności <p>2. U pacjentek zakwalifikowanych do leczenia UPA należy się spodziewać poza korzyściami klinicznymi również korzyści finansowych m.in. w związku z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skrócenie hospitalizacji oraz rehabilitacji pooperacyjnej w związku z możliwością zastosowania technik endoskopowych; - zmniejszenie ryzyka anemii pooperacyjnej wymagającej krwiolecznictwa i długotrwałej terapii preparatami żelaza; - możliwość uniknięcia wielorazowych resekcji histeroskopowych w przypadkach dużych mięśniaków podśluzówkowych 	<p>Doświadczenia własne dotyczące pacjentek leczonych w  w pełni potwierdzają występowanie wymienionych w punkcie 1a korzyści ze stosowania terapii UPA. Doświadczenia te dotyczą niespełna 80 pacjentek poddanych tej terapii.</p>

Ekspert nie wskazał argumentów przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych przedmiotowej technologii.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie wystąpiono o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest lek Esmya (octan uliprystalu), tabletki 5 mg, opakowanie 28 tabl., EAN 5909990958436.

Wnioskowane wskazanie to:

- leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym ww. wskazaniem klinicznym, z odpłatnością ryczałtową. Esmya nie była nigdy wcześniej oceniana przez Radę Przejrzystości.

Problem zdrowotny

Mięśniaki macicy są łagodnymi nowotworami mięśni gładkich macicy. Są one zwykle zbudowane z mięśni i tkanki łącznej. Mięśniaki rozwijają się w myometrium (mięśniówka macicy) i nie są otorebkowane, ale tworzą pseudotorebkę z otaczającej ich mięśniówki macicy. Mięśniaki czasem tworzą skupiska, mogą być liczne i różnić się rozmiarami - od bardzo małych (ziarna prosa) do kilku cm średnicy. Kliniczne objawy mięśniaków macicy ma według różnych oszacowań 5-25% dorosłych kobiet w wieku do 40 r.ż.

Większość mięśniaków macicy nie daje objawów i w takim przypadku nie jest wymagana interwencja terapeutyczna, zaleca się jedynie obserwację. Wśród możliwych metod terapeutycznych w Polsce wymienić można farmakoterapię, embolizację naczyń macicznych (UAE) oraz zabieg operacyjny. Wybór metody zależy od nasilenia objawów, chorób współistniejących, planów posiadania dzieci, jak również dostępu do lekarzy o odpowiednim doświadczeniu i umiejętnościach.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał: placebo i analogi GnRH.

Agencja zwróciła uwagę na fakt, iż w analizie wnioskodawcy jako komparator opisano jedynie analogi GnRH, które są lekami nier refundowanymi w przedmiotowym wskazaniu, pomijając inne aktywne i refundowane komparatory (np. zabieg operacyjny, kwas traneksamowy, NLPZ i progesteron).

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym pacjentek z mięśniakami macicy:

- 1 badanie porównujące octan uliprystalu z placebo: PEARL I;
- 1 badanie porównujące octan uliprystalu z leuproreliną: PEARL II

Porównanie z placebo

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 statystycznie różnicę na korzyść UPA względem placebo pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych:

- 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),
- procentowej zmiany objętości mięśniaków macicy (różnica: -22,6; 95%CI: -36,1 do -8,2; p=0,002),

i drugorzędowych punktów końcowych:

- 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 w 8 tygodniu: 61,7% w porównaniu do 4,2% (RR=14,8; 95%CI: 3,78; 58; p=0,0001; RD=0,58; 0,46; 0,69) p<0,0001) i w 13 tygodniu: 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)

- 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 w 13 tygodniu 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),
- odczuwanego dyskomfortu (różnica: -4,0; 95%CI: -6,0 do -1,0; p=0,001).

Analiza nie wykazała jednocześnie znaczących zmian w różnicy poziomu bólu i w odsetku kobiet z brakiem deformacji macicy.

Ponieważ lek ma mieć zastosowanie w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy, należy wziąć pod uwagę takie punkty końcowe, które dotyczą wyboru i przebiegu leczenia operacyjnego. W przeprowadzonej analizie dotyczącej leczenia operacyjnego pacjentek po zakończeniu przyjmowania leków 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. **Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i placebo w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej.** Założeniem autorów badania nie było jednak ustalenie czy przyjmowanie leku Esmya przed operacją może wpływać na leczenie operacyjne. W grupie przyjmującej UPA doszło również do jednego przypadku transfuzji krwi (1050 ml) w ostatni dzień przyjmowania leku, który był jednocześnie dniem wykonania histerektomii laparoskopowej.

Różnice w punktach końcowych dotyczących objętości mięśniaków, macicy oraz stężenia hemoglobiny i hematokrytu mogą mieć wpływ na postępowanie kliniczne i wybór operacji. Kobiety, które przeszły operację i które zrezygnowały z operacji miały podobny poziom krwawienia i bólu. Jedynie całkowita objętość mięśniaków była większa u kobiet, które poddały się operacji, jednak objętość mięśniaków była bardzo różna we wszystkich grupach i nie mogła służyć do retrospektywnej oceny kwalifikacji do operacji.¹⁹ Badania przedstawione przez wnioskodawcę nie mogą być podstawą do wyciągnięcia takich wniosków ze względu na projekt badania, którego celem nie było sprawdzenie jak UPA wpływa na wybór, przebieg i wyniki leczenia operacyjnego. W opisywanych badaniach około połowa pacjentek nie zdecydowała się na operację. W praktyce klinicznej to lekarz i jego zespół mają duży wpływ na przebieg leczenia. Świadczyć może o tym fakt, że w niektórych ośrodkach prawie wszystkie pacjentki poddane były operacji, a w innych prawie żadna.¹⁹

Zmniejszenie objętości mięśniaków może powodować, że niektóre mięśniaki będą niewidoczne w polu widzenia operatora i nie zostaną usunięte podczas operacji. Może się to wiązać z nawrotem choroby po wykonaniu miomektomii³. **Dodatkowo, pomimo, że parametry dotyczące hemoglobiny i hematokrytu były istotnie statystycznie wyższe w grupie UPA, to w grupie przyjmującej placebo poziom hemoglobiny również wzrósł i średnie w obydwóch grupach już w 5 tygodniu od rozpoczęcia badania wskazywały na brak anemii (stężenie hemoglobiny >10,2 g/dl) (UPA: 11,93 ±1,28, placebo: 11,36±1,18). W grupie placebo 77% kobiet miało stężenie hemoglobiny >12 g/dl i hematokryt >36%, w grupie przyjmującej UPA było to 85,3%.** Można zatem wnioskować, że na unormowanie stężenia hemoglobiny i hematokrytu wpływ miało przyjmowanie żelaza.

Porównanie z leuprorelina

W badaniu porównującym zastosowanie octanu uliprystalu w dawce dziennej 5 mg z leuproreliną wykazano, że UPA w pierwszorzędownym punkcie końcowym dotyczącym odsetka osób z krwawieniem <75 PBAC spełnia kryterium non-inferiority (20% margines) w porównaniu z leuproreliną. W 13 tygodniu badania odsetek ten w badanych grupach wynosił odpowiednio: 90% dla octanu uliprystalu oraz 89% dla leuproreliny (różnica: 1,2%; 95%CI: -9,3; 11,8).

Przyjmowanie leuproreliny przez 13 tygodni znacząco zmniejszyło objętość macicy (47%; IQR: -57,2; -34,7) w porównaniu do octanu uliprystalu (20%; IQR: -39,9; -2,8). Mediana procentowej redukcji objętości mięśniaków wynosiła -36% (IQR: -58; -11) w grupie przyjmującej UPA i -53% (IQR: (-69; -36) w grupie przyjmującej LA.

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, RD=-0,05; 95%CI: -0,17; 0,07; p=0,4). Nadmierne

krwawienie było kontrolowane szybciej w grupie przyjmującej UPA (mediana: 7 dni w porównaniu do 21 dni w grupie otrzymującej leuprorelinę).

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

W 38 tygodniu obserwacji mediana redukcji objętości trzech największych mięśniaków w porównaniu ze stanem początkowym wynosiła dla UPA -44,8; IQR: -75,1; -12,0 a dla LA -16,5; IQR: -41,1; 19,3.

W badaniu PEARL II również przeprowadzono obserwację dotyczącą przebiegu leczenia operacyjnego pacjentek uczestniczących w badaniu. 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. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentek, które poddały się operacji. Według danych EMA liczba przeprowadzonych planowo operacji była podobna we wszystkich grupach badanych (bez różnic istotnych statystycznie). Wśród kobiet, które planowały operację około 60% kobiet miało zabieg mniej inwazyjny niż planowano przed leczeniem, odsetek ten był podobny we wszystkich grupach.

W populacji per protocol 3 kobiety przeszły transfuzję krwi, wszystkie miały miejsce po 13 tygodniu badania. Osoba przyjmująca UPA otrzymała 450 ml erytrocytów, 1 pacjentka LA otrzymała 500 ml i 1 pacjentka LA 577 ml koncentratu. Dodatkowo, w populacji ITT 1 pacjentka UPA otrzymała 547 ml koncentratu po 5 tygodniu badania oraz 1 pacjentka UPA w dawce 10 mg otrzymała 2 przetoczenia koncentratu po 600 ml po wizycie początkowej, z powodu pogorszenia krwawienia z macicy.

Podobnie jak w przypadku badania PEARL I, nie można na podstawie badania PEARL II wyciągać bezpośrednich wniosków na temat wpływu przyjmowania UPA na wybór, przebieg i rekonwalescencję po zabiegu operacyjnym miomektomii lub histerektomii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Esmya bardzo często ($\geq 1/10$) pojawiał się brak miesiączki i wzrost grubości endometrium, często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) obserwowano bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle brzucha, nudności, trądzik, nadmierne pocenie się, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwawienia z macicy, uderzenia gorąca, bóle w obrębie miednicy, torbiel jajnika, tkliwość/ból piersi, opuchlizna, zmęczenie wzrost stężenia cholesterolu we krwi. Objawami, które pojawiały się niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) były: niepokój, zaburzenia emocjonalne, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, krwawienia z nosa, niestrawność, suchość w ustach, wzdęcia, zaparcia, łysienie, sucha skóra, bóle pleców, nietrzymanie moczu, krwawienia międzymiesiączkowe, pęknięcie torbieli jajnika, wydzieliny z dróg rodnych, obrzęk piersi, dyskomfort piersi, osłabienie, wzrost stężenia triglicerydów we krwi oraz zwiększenie masy ciała.

Nie zidentyfikowano na stronach URPL, FDA i EMA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Esmya (octan uliprystalu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano octan uliprystalu (Esmya) + standardowe leczenie farmakologiczne + leczenie operacyjne vs. PLC + standardowe leczenie farmakologiczne + leczenie operacyjne w w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia. Miarą efektu klinicznego było nasilenie krwawień w badaniu PEARL I. Przedstawiono analiza koszt-użyteczności, model Markowa w horyzoncie od 30. roku życia do wystąpienia menopauzy, perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjentki).

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy oszacowany ICUR wynosi 12 736 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 12 874 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z aktualnie obowiązującym progim 3 x PKB *per capita* w wysokości 119 577 PLN/QALYG. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Esmya wynosi 5 449,12 PLN z perspektywy NFZ i 5 442,83 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wyniki należy porównać z proponowaną ceną zbytu netto zaproponowaną przez wnioskodawcę w wysokości ■■■ PLN. Żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy nie zmienia wyników wnioskowania

Mając na uwadze ograniczenia analizy wnioskodawcy opisane w rozdziale 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy* zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne. W scenariuszu podstawowym przyjęto 3-miesięczny czas leczenia preparatem Esmya, 1-miesięczny czas standardowego leczenia, horyzont czasowy „do operacji” oraz brak wpływu leczenia przedoperacyjnego na wybór typu operacji, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi. W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej AOTM

oszacowany ICUR wynosi 220 624 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 224 207 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Esmya wynosi 312,54 PLN z perspektywy NFZ i 303,06 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki).

Zdaniem Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Szczegółowe uzasadnienie patrz 3.1.2 *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*. Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie wnioskodawcy cena zrównująca koszt stosowania produktu leczniczego Esmya i PLC wynosi 32,13 PLN z perspektywy NFZ i 19,04 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Z kolei przy wartościach CUR oszacowanych w analizie AOTM cena zrównująca koszt stosowania produktu leczniczego Esmya i PLC wynosi 45,80 PLN z perspektywy NFZ i 25,45 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki).

Wyniki rozszerzonej analizy wrażliwości AOTM wskazują, że skrócenie czasu podawania leku Esmya przy jednoczesnym skróceniu czasu podawania standardowego leczenia prowadzi do zmiany wniosku, tj. Esmya jest droższa i skuteczniejsza, a wyniki są większe od przyjętego progu koszt-żyteczności. W pewnym uproszczeniu, szybsze przeprowadzenie operacji prowadzi do braku koszt-efektywności leku Esmya. Ponadto zmiana wyjściowego wieku pacjentek w scenariuszu podstawowym AOTM skutkuje znacznym wzrostem ICUR. Należy zaznaczyć, że zmniejszenie wyjściowego wieku pacjentek w analizie podstawowej wnioskodawcy daje odwrotny wynik, tj. skutkuje zmniejszeniem ICUR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych octanu uliprystalu (Esmya) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową.

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową w wariantach podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym, drugim i trzecim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 13 mln, 25,5 mln i 30 mln PLN. Według scenariusza istniejącego obecne koszty płatnika publicznego związane z leczeniem mięśniaków macicy to około 27,7 mln PLN. Według scenariusza nowego koszty całkowite płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia mięśniaków macicy wynoszą około 40,7 mln, 53,2 mln i 57,5 mln PLN w poszczególnych latach horyzontu czasowego.

W wariantach minimalnym, wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych wiąże się ze wzrostem kosztów o ok. 7 mln, 15 mln i 18 mln PLN w poszczególnych latach horyzontu czasowego. W wariantach maksymalnych wprowadzenie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych spowoduje wzrost wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 21 mln, 40 mln i 46 mln PLN.

W przedstawionej analizie wpływu na budżet wnioskodawca posługuje się danymi na temat przeprowadzonych zabiegów leczenia operacyjnego mięśniaków macicy. Według danych podanych przez eksperta, [REDAKTOWANE], i odnalezionych w źródłach, mięśniaki macicy rozwijają się u 40 do nawet 70% kobiet, w tym u 12-25% mają one charakter objawowy, w tym w 50% przypadków objawy są umiarkowane do ciężkich. W związku z tym można przypuszczać, że liczba kobiet kwalifikujących się do operacji jest znacznie wyższa niż liczba kobiet leczonych operacyjnie według danych NFZ. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem pacjentek, które kwalifikują się do operacji i mogą być leczone preparatem Esmya. Tymczasem dane z badań PEARL I i PEARL II wskazują, że duży procent kobiet, które były leczone farmakologicznie, po terapii rezygnuje z leczenia operacyjnego.

Dokonano obliczeń własnych Agencji na podstawie danych GUS w populacji kobiet w wieku 19-40 w Polsce oraz oszacowań eksperta. Konserwatywnie przyjęto, że umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków występują u 6% rozpatrywanej populacji kobiet (połowa z niższej wartości wskazanej przez eksperta). Oznacza to, że zgodnie z wnioskowanym wskazaniem lek Esmya mógłby stosować ponad 982 tys. kobiet.

Wyniki obliczeń Agencji wskazują na potencjalne znaczne obciążenie budżetu NFZ w przypadku refundacji leku Esmya. Przy założeniu, że lek będzie stosować 10, 50 i 100% wnioskowanej populacji objęcie refundacją leku Esmya wiąże się ze wzrostem kosztów w wysokości odpowiednio 0,34; 1,68 i 3,37 mld PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących leczenia mięśniaków macicy odnaleziono dwie polskie rekomendacje wymieniające octan uliprystalu. Działanie UPA porównują z GnRH, który stanowi opcję terapeutyczną przygotowującą do operacyjnego usunięcia mięśniaków. Pozostałe rekomendacje nie zawierają zaleceń zastosowania wnioskowanego leku, co może być związane z rokiem wydania tych rekomendacji (przed lub w roku dopuszczenia octanu uliprystalu do obrotu).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanych przez Agencję (w dniu 21 listopada 2014 r.) odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA:

- 5 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniem (ZINL 2013; SMC 2013; CDEC 2013; HAS 2012; AWMSG 2013).

13. Źródła

13.1. Piśmiennictwo

1. Knapp P, Chabowski A, Knapp P. Epidemiologia mięśniaków macicy, Przegląd Menopauzalny 2012; 2: 119–123.
2. Islam, M. S. et al. Uterine Leiomyoma: Available Medical Treatments and New Possible Therapeutic Options. J. Clin. Endocrinol. Metab. 98, 921–934 (2013).
3. Lethaby, A., Vollenhoven, B. & Sowter, M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database Syst. Rev. CD000547 (2001). doi:10.1002/14651858.CD000547
4. E.J. Bieber, J.S. Sanfilippo, I.R. Horowitz, Ginekologia kliniczna. Tom1, Elsevier, 2009.
5. D. McKay Hart, J. Norman, Ginekologia. Seria Podręczników Ilustrowanych. Elsevier, 2006.
6. Markowska A., Słomko Z., Mięśniaki macicy. [w]: Ginekologia. PZWL, 2008.
7. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy. Przegląd Menopauzalny 2012,2:73–80.
8. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. Ginekol Pol. 2012;83:555-7.
9. Marret, H. et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 165, 156–164 (2012).
10. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. J. Minim. Invasive Gynecol. 19, 152–171 (2012).
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Obstet. Gynecol. 112, 387–400 (2008).
12. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Heavy Menstrual Bleeding. NICE Clinical Guidelines, No. 44. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg44/resources/guidance-heavy-menstrual-bleeding-pdf> [dostęp 19.11.2014].
13. The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists A Foundation College of Hong Kong Academy of Medicine Guidelines for the Management of Uterine Leiomyoma http://www.hkocog.org.hk/hkocog/Download/Guidelines_for_the_Management_of_Uterine_Leiomyoma_2009.pdf [dostęp 19.11.2014].
14. Ulipristal Acetate (Fibristal) (5 mg Tablets): Treatment of Moderate to Severe Signs and Symptoms of Uterine Fibroids in Adult Women of Reproductive Age Who are Eligible for Surgery. The Duration of Treatment is Limited to Three Months. (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195457/>>
15. Donnez, J. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N. Engl. J. Med. 366, 409–420 (2012).
16. Donnez J. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N. Engl. J. Med. 366, 421–432 (2012).
17. Yoon, H. J., Kyung, M. S., Jung, U. S. & Choi, J. S. Laparoscopic myomectomy for large myomas. J. Korean Med. Sci. 22, 706–712 (2007).
18. Malzoni, M., Sizzi, O., Rossetti, A. & Imperato, F. Laparoscopic myomectomy: a report of 982 procedures. Surg. Technol. Int. 15, 123–129 (2006).
19. European Medicines Agency, Assessment report, Esmya, ulipristal. 2012. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002041/WC500124088.pdf>
20. Strona NFZ. Statystyka JGP. <<https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>>
21. Komunikaty NFZ o wartości refundacji: Komunikaty NFZ o wartości refundacji: styczeń-kwiecień 2014 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238><http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>, styczeń-grudzień 2013 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218><http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043>, styczeń-kwiecień 2013 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5553><http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5505> [dostęp: 2014.07.30].
22. Naoulou, B. & Tsai, M. C. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 91, 529–537 (2012).
23. Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r.
24. Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2014 r.
25. Informator o umowach w 2014 roku ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia. <<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>>
26. Payson, M., Leppert, P. & Segars, J. Epidemiology of myomas. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 33, 1–11 (2006).
27. Zorginstituut Nederland, Pharmaco-economic report, summary Ulipristal (Esmya®) for the indication preoperative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. <http://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?query=esmya> [dostęp 21.11.2014].

28. Scottish Medicines Consortium

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ulipristal_acetate_Esmya_FINAL_January_2013_Amended_080213_for_website.pdf [dostęp 21.11.2014].

29. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation – 1913: Ulipristal acetate (Esmya®) 5 mg tablets. July 2013.

<http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=1047> [dostęp 21.11.2014].

30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/complete_SR0326_Fbristal_19-Nov-13_e.pdf [dostęp 21.11.2014].

31. The Haute Autorité de santé http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/esmya_ct_12237.pdf [dostęp 21.11.2014].

13.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

Tabela 44. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce mogących mieć zastosowanie w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy na podstawie obwieszczenia MZ z dnia z dnia 22 października 2014 r. [PLN] wszystkie wymienione niżej leki są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UC	CH	Wysokość limitu	Pozarejestrowane wsk. objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Diclofenacum	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957811	141.1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postaci farmaceutyczne	12,96	13,61	15,47	dyskopatia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	9,64
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990957828		6,48	6,8	7,73		50%	5,14
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl.	5909997199627		12,04	12,64	15,47		50%	8,67
	Diclac 50, tabl. dojel., 50 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990716623		5,29	5,55	8,88		50%	4,44
	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957712		8,08	8,48	7,73		50%	6,82
	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 tabl. (blist.)	5909990957729		3,94	4,14	3,87		50%	3,34
	Diclo Duo, kaps., 75 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990752010		11,39	11,96	11,6		50%	9,21
	Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990033614		5,13	5,39	8,15		50%	4,08
	Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 kaps.	5909990487714		6,74	7,08	7,73		50%	5,42
	Olfen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990974122		11,45	12,02	11,6		50%	9,27
	Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990457113		6,37	6,69	7,73		50%	5,03
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990457120	17,17	18,03	22,93	50%	11,47			
Ibuprofenum	Ibuprofen AFL, tabl. drażowane, 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990673988	4,48	4,7	5,16		ryczałt	4,25	
	Ibuprofen Hasco, kaps. miękkie, 200 mg	60 kaps.	5909990853540	4,48	4,7	5,16		ryczałt	4,25	
	Ibuprofen Polfarmex, tabl. powł., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990830732	4,48	4,7	5,16		ryczałt	4,25	
	Ibuprofen-Pabi, tabl. drażowane, 200 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990132928	5,21	5,47	5,16		ryczałt	5,01	
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112	9,5	9,98	10,31	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach	50%	7,59	
	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317	13,93	14,63	13,75		50%	11,27	

Esmya (octan uliprystalu)

AOTM-OT-4350-41/2014

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

	Ketonal, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps.	5909990046492		4,86	5,1	5,16	innych niż określone w ChPL	50%	4,03
	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990064694		16,96	17,81	15,47		50%	13,84
	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990046485		11,34	11,91	10,31		50%	9,52
	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps.	5909990794522		3,02	3,17	3,44		50%	2,47
	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 kaps.	5909990794553		6,05	6,35	6,87		50%	4,93
	Ketores, kaps., 100 mg	14 kaps.	5909990813315		7,34	7,71	4,81		50%	6,72
	Ketores, kaps., 100 mg	20 kaps.	5909990813322		10,58	11,11	6,87		50%	9,69
	Ketores, kaps., 200 mg	20 kaps.	5909990813421		13,5	14,18	13,75		50%	10,82
	Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760718		8,64	9,07	10,31		50%	6,68
	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 tabl. (1 blist.a 14 szt.)	5909990790418		9,72	10,21	9,62		50%	8,02
	Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990675593		11,01	11,56	10,31		50%	9,17
Naproxenum	Anapran, tabl. powł., 275 mg	20 szt.	5909990615438	9,61	10,09	5,67	50%	8,92		
	Anapran, tabl. powł., 550 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990624515	17,71	18,6	11,34	50%	15,92		
	Anapran, tabl. powł., 275 mg	60 tabl.	5909990948536	16,9	17,75	17,01	50%	13,25		
	Anapran, tabl. powł., 550 mg	60 tabl.	5909990948543	33,8	35,49	34,02	50%	24,72		
	Anapran EC, tabl. dojel., 250 mg	60 tabl.	5909991054991	15,12	15,88	15,47	50%	11,91		
	Anapran EC, tabl. dojel., 500 mg	60 tabl.	5909991055066	30,24	31,75	30,93	50%	22,19		
	Apo-Napro, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990661404	8,53	8,96	7,73	50%	7,3		
	Apo-Napro, tabl., 250 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990661435	25,6	26,88	23,2	50%	20,18		
	Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990661442	17,06	17,91	15,47	50%	13,94		
	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	10 tabl.	5909991023782	5,54	5,82	5,67	50%	4,65		
	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	20 tabl.	5909991023799	11,08	11,63	11,34	50%	8,95		
	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	30 tabl.	5909991023805	16,62	17,45	17,01	50%	12,94		
	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	60 tabl.	5909991023836	33,24	34,9	34,02	50%	24,12		
	Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991040529	8,73	9,17	7,73	50%	7,51		
	Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991040536	14,44	15,16	12,89	50%	12,05		
	Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	15 tabl. (blist.)	5909990644179	8,56	8,99	7,73	50%	7,33		
	Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990644186	15,23	15,99	15,47	50%	12,02		
	Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990466726	14,31	15,03	12,89	50%	11,92		
	Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990466818	12,53	13,16	10,31	50%	10,78		
	Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990860685	15,22	15,98	15,47	50%	12,01		
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990860692	8,48	8,9	7,73	50%	7,24			
Pabi-Naproxen, tabl., 250 mg	50 tabl.	5909990133215	14,9	15,65	12,89	50%	12,54			
Pabi-Naproxen, tabl., 500 mg	20 tabl.	5909990133314	12,53	13,16	10,31	50%	10,78			
— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —
	Diclac 100, czopki doodbytnicze, 100 mg	10 czop.	5909990420018	141.2, Niesteroidowe leki	3,67	3,85	5,38	Leczenie	50%	2,69

Esmya (octan uliprystalu)

AOTM-OT-4350-41/2014

w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy

	Diclac 50, czopki doodbytnicze, 50 mg	10 czop. (blis.)	5909990419913	przeciwwzapalne do stosowania doodbytniczego	2,7	2,84	2,69	przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	2,27
Na p r o x e n	Naproxen Hasco, czopki, 250 mg	10 czop.	5909990914319		6,48	6,8	2,69		50%	6,23
	Naproxen Hasco, czopki, 500 mg	10 czop.	5909990914418		9,72	10,21	5,38		50%	9,06
Acidum tranexamicum	Exacyl, tabl. powl., 500 mg	20 tabl. (2 blis.po 10 szt.)	5909990035915	24.2. Leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy do stosowania doustnego - postaci stałe	10,8	11,34	15,11		50%	7,56
	Exacyl, roztwór doustny, 1 g/10 ml	5 amp.a 10 ml	5909990036011	24.3. Leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy do stosowania doustnego - postaci płynne	10,09	10,59	14,21		50%	7,11
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blis.po 15 szt.)	5909990569380	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,6	22,68	28,58	Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,2
	Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	30 tabl.	5909991076207		43,2	45,36	54,4		ryczałt	3,56
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	5909990267422		11,58	12,16	8,57		ryczałt	9,33

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] et al. Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Warszawa 2014
- Zal. 2. [REDACTED] et al. Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza kliniczna. HealthQuest Warszawa 2014
- Zal. 3. [REDACTED] et al. Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Warszawa 2014
- Zal. 4. [REDACTED] et al., Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Warszawa 2014
- Zal. 5. [REDACTED] et al., Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest Warszawa 2014