



Rekomendacja nr 264/2014

z dnia 29 grudnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Esmya, octan uliprystalu; tabl. 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya, uliprystal acetate; tabl. 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya (uliprystal acetate), tab. 5 mg; 28 tabl.; kod EAN 5909990958436, we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową, z ograniczeniem stosowania leku przez okres do 3-ch miesięcy.

Prezes Agencji uważa za konieczne obniżenie kosztów terapii poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

Leczenie przedoperacyjne może stwarzać warunki do właściwego przygotowania pacjentki do zabiegu (wyrównanie niedokrwistości), jednak nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i placebo w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej.

Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy wskazuje, że stosowanie octanu uliprystalu w porównaniu z placebo skutkowało istotnie częstszym zahamowaniem krwawienia z macicy oraz znamienne większą redukcją objętości mięśniaków.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne podkreśla, że efektowi terapeutycznemu stosowania octanu uliprystalu nie towarzyszą objawy subiektywne a przede wszystkim metaboliczne,



będące następstwem hipostrogenizmu, efekt leczniczy trwa długo, a działania niepożądane występują rzadko.

Octan uliprystalu jest refundowany w większości (22) państw Unii Europejskiej w tym czterech krajach o podobnym do Polski PKB.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Esmya (octan 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, wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej z deklarowanym poziomem odpłatności ryczałtowym oraz zaproponowaną ceną zbytu netto [REDAKOWANE].

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę, we wskazaniu określonym ww. wskazaniem klinicznym. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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 centymetrów 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 oraz zabieg operacyjny. Wybór metody zależy od nasilenia objawów, chorób współistniejących, planów posiadania dzieci, jak również dostępu do lekarzy o odpowiednim doświadczeniu i umiejętnościach.

Opis wnioskowanego świadczenia

Octan uliprystalu (UPA) jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego, wykazującym działanie tkankowo swoiste i częściowo antagonistyczne dla progesteronu.

Octan uliprystalu wywiera bezpośrednie działanie na mięśniaki, powodując redukcję ich wielkości na drodze hamowania proliferacji komórek i indukcji apoptozy.

Octan uliprystalu wywiera bezpośredni wpływ na endometrium. Działanie 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 estrogenu (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.

Dawka dobową octanu uliprystalu wynosząca 5 mg powoduje u większości pacjentek zahamowanie owulacji, co warunkuje utrzymanie poziomu progesteronu o wartości około 0,3 ng/ml oraz 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.

Wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia przedoperacyjnego umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym. Wskazanie wnioskowane jest dodatkowo ograniczone do populacji dorosłych kobiet do 40 r.ż.

Alternatywna technologia medyczna

Jako komparatory wnioskodawca wskazał: placebo i analogi gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

Agencja zwraca uwagę na fakt, iż wybrane przez wnioskodawcę jako komparatory analogi GnRH są lekami nierefundowanymi w przedmiotowym wskazaniu, pominięto zaś inne aktywne i refundowane komparatory, np. zabieg operacyjny, kwas traneksamowy, NLPZ i progesteron.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z placebo oraz leuproreliną.

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 (LA): PEARL II.

Istotnym ograniczeniem analizy jest m. in. brak pośredniego lub bezpośredniego porównania octanu uliprystalu z refundowanym leczeniem objawowym mięśniaków dostępnym w Polsce. Dodatkowo brak jest danych porównawczych dotyczących wyników leczenia operacyjnego, brak specyficznych danych dla subpopulacji kobiet w wieku do 40 r.ż. oraz mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności octanu uliprystalu w porównaniu do komparatorów (placebo lub leuproreliny).

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 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.

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 miomektomii. 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 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 liczbie 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.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była 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.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano octan uliprystalu (Esmya) + standardowe leczenie farmakologiczne + leczenie operacyjne vs. PLC + standardowe leczenie farmakologiczne + leczenie operacyjne 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 analizę koszt-użyteczności,

z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjentki), zastosowano model Markowa w horyzoncie od 30. roku życia do wystąpienia menopauzy. Uwzględniono koszty leku Esmya, standardowego leczenia farmakologicznego, leczenia operacyjnego i powikłań, działań niepożądanych oraz monitorowania.

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy oszacowany ICUR wyniósł 12 736 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 12 874 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki).

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), a więc jest wyższa niż wnioskowana (). Żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy nie zmienia wyników wnioskowania.

Wątpliwości budzi jednak przyjęty horyzont czasowy, wpływ leku Esmya na wybór typu operacji i czas farmakoterapii przedoperacyjnej. 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.

Mając na uwadze ograniczenia analizy zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne 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. 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).

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 kosztużyteczności. 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.

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.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

W ramach obliczeń własnych Agencji wykonano oszacowania ceny maksymalnej zbytu netto, przy której następuje zrównanie wskaźników CUR porównywanych technologii.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie wnioskodawcy, cena zrównująca koszt stosowania produktu leczniczego Esmya i PLC wynosi 32,13 PLN z perspektywy NFZ (CUR [PLN/QALYG] dla Esmya 499,47; CUR [PLN/QALYG] dla PLC 286,13) i 19,04 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki) (CUR

[PLN/QALYG] dla Esmya 507,09; CUR [PLN/QALYG] dla PLC 291,49).

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 (CUR [PLN/QALYG] dla Esmya 19 750,37; CUR [PLN/QALYG] dla PLC 12 496,86) i 25,45 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki) (CUR [PLN/QALYG] dla Esmya 19 992,68; CUR [PLN/QALYG] dla PLC 12 618,54).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była 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.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i odrębnie pacjentki w 3-letnim horyzoncie czasowym.

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

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 M15 oraz zwiększono czas przyjmowania preparatu Esmya do 2 cykli czyli 6 miesięcznej terapii.

Ograniczenia analizy dotyczą głównie trudności w oszacowaniu populacji docelowej. W analizie nie uwzględniono ponadto 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. Oszacowano wyłącznie koszt leczenia jednego z objawów mięśniaków macicy, czyli nieprawidłowych krwawień z macicy.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na: 4 410 w 2015 r.; 7 940 w 2016 r. i 8 823 w 2017r.

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 wyniosą 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.

W przedstawionej analizie wpływu na budżet wnioskodawca posługuje się danymi na temat przeprowadzonych zabiegów leczenia operacyjnego mięśniaków macicy. Według danych podanych przez eksperta klinicznego 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 377 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 0,13; 0,65 i 1,30 mld PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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 wnioskodawcy. Dodatkowo wnioskodawca zakłada redukcję ceny preparatu Herceptin (trastuzumab) o ok. 0,80% co spowodowałoby redukcję rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania.

Wielkość rocznie uwolnionych środków [PLN] oszacowano na 56 898 277 do 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących leczenia mięśniaków macicy odnaleziono dwie polskie rekomendacje (Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy PTMiA 2012 i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne PTG 2012) wymieniające octan uliprystalu (zastosowanie z ograniczeniem okresu terapii do 3-6 miesięcy). Działanie UPA porównuje się 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 odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji (pozytywnych w tym 4 z ograniczeniem okresu terapii do 3 miesięcy) na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA: Zorginstituut Nederland, ZINL 2013; Scottish Medicines Consortium, SMC 2013; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDEC 2013; The Haute Autorité de Santé, HAS 2012; All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2013.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Esmya (octan uliprystalu) jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (informacje dostępne 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*, 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).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.10.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-169(3)/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Esmya, uliprystal acetate; tabl.; 5 mg; 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 371/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Esmya (uliprystal acetate) (EAN: 5909990958436) we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 371/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Esmya (uliprystal acetate) (EAN: 5909990958436) we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.
2. 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.