



IGNORANTIA NOCET

Esmya<sup>®</sup> (octan uliprystalu)  
w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich  
objawów mięśniaków macicy występujących  
u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym  
w cyklu leczenia trwającym do trzech miesięcy

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 6 września 2016 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

W dniu 6 września 2016 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4350.12.2016.AKJ.4 z dnia 4 sierpnia 2016 r. Pierwotnie analiza została zakończona 29 czerwca 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kontrola jakości;</li> <li>⊗ kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ koncepcja analizy;</li> <li>⊗ uzasadnienie wyboru komparatora;</li> <li>⊗ tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ opracowywanie wyników badań i obliczenia;</li> <li>⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa;</li> <li>⊗ opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ podsumowanie i wnioski końcowe.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ opis definicji punktów końcowych;</li> <li>⊗ opracowywanie wyników badań i obliczenia.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyszukiwanie i opis wytycznych klinicznych;</li> <li>⊗ tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ ocena jakości badań i ich charakterystyka.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kontrola obliczeń.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE].

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Problem zdrowotny – umiarkowane i ciężkie objawy mięśniaków macicy u chorych kwalifikujących się do leczenia przedoperacyjnego .....</b>	<b>20</b>
3.1. Populacja docelowa .....	20
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	21
3.3. Epidemiologia .....	25
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	27
3.5. Patomechanizm .....	29
3.6. Objawy.....	31
3.6.1. Wpływ mięśniaków macicy na płodność.....	32
3.7. Rozpoznanie i monitorowanie przebiegu choroby .....	34
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	36
3.9. Leczenie .....	37
3.9.1. Wytyczne kliniczne.....	38
3.9.2. Rekomendacje dotyczące finansowania octanu uliprystalu .....	55
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	64
<b>4. Interwencja – octan uliprystalu .....</b>	<b>65</b>

---

---

4.1. Działanie leku.....	65
4.2. Zarejestrowane wskazanie .....	66
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	67
4.4. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	68
<b>5. Uzasadnienie wyboru komparatorów oraz analiza systemu refundacji.....</b>	<b>68</b>
5.1. Komparator – naturalny przebieg choroby.....	76
<b>6. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>77</b>
6.1. Źródła danych .....	77
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	78
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	78
6.3.1. Strategia wyszukiwania .....	78
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	79
6.3.3. Badania włączone .....	80
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	82
6.4.1. Strategia wyszukiwania .....	82
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	83
6.4.3. Badania włączone .....	85
6.5. Ocena jakości badań.....	88
6.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	88
6.7. Włączone badania pierwotne .....	91

---

---

6.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	91
6.7.2. Punkty końcowe .....	95
6.7.3. Ocena w skali GRADE .....	109
6.1. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	109
6.2. Ocena skuteczności UPA względem NPCH .....	113
6.2.1. Jakość życia (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy).....	114
6.2.2. Nasilenie bólu (kwestionariusz SF-MPQ, skala VAS, wskaźnik PPI) .....	116
6.2.3. Krwawienie z macicy (kwestionariusz PBAC) .....	119
6.2.4. Całkowita objętość mięśniaków macicy .....	130
6.2.5. Objętość macicy .....	133
6.2.6. Deformacja jamy macicy .....	134
6.2.7. Wyniki morfologii krwi.....	135
6.2.8. Operacje .....	138
6.3. Ocena bezpieczeństwa UPA względem NPCH .....	141
6.3.1. Zgon.....	141
6.3.2. Ciężkie działania niepożądane .....	142
6.3.3. Działania niepożądane .....	142
6.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	143
6.3.5. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia.....	144
6.3.6. Zdarzenia niepożądane .....	145

---

---

6.3.7. Transfuzje krwi .....	147
6.3.8. Ocena endometrium.....	148
6.3.9. Parametry laboratoryjne .....	160
6.3.10. Obecność torbieli .....	161
6.3.11. Przywrócenie menstruacji .....	162
<b>6.4. Ocena skuteczności UPA+MIOM względem NPCH+MIOM.....</b>	<b>164</b>
6.4.1. Całkowita resekcja mięśniaków macicy .....	164
6.4.2. Kolejna operacja .....	165
6.4.3. Czas wykonywania miomektomii.....	165
6.4.4. Objętość wprowadzonego płynu w czasie operacji.....	166
6.4.5. Objętość zaabsorbowanego płynu .....	166
6.4.6. Powikłania śródoperacyjne i perforacja macicy .....	167
6.4.7. Zadowolenie chorych z leczenia.....	167
<b>6.5. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>169</b>
6.5.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	169
6.5.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu <i>EPAR 2015</i> .....	172
6.5.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu <i>CHMP 2011</i> .....	173
6.5.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	174
<b>7. Ograniczenia.....</b>	<b>175</b>
<b>8. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>176</b>
<b>9. Dyskusja .....</b>	<b>181</b>

---

---

<b>10. Załączniki.....</b>	<b>185</b>
10.1. Badanie ankietowe.....	185
10.1.1. Ekspert nr 1.....	186
10.1.2. Ekspert nr 2.....	187
10.1.3. Ekspert nr 3.....	188
10.1.4. Ekspert nr 4.....	189
10.1.5. Ekspert nr 5.....	190
10.1.6. Ekspert nr 6.....	191
10.1.7. Ekspert nr 7.....	192
10.1.8. Ekspert nr 8.....	193
10.1.9. Ekspert nr 9.....	196
10.1.10. Ekspert nr 10.....	197
10.1.11. Ekspert nr 11.....	198
10.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	199
10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	201
10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	201
10.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	203
10.5.1. Badanie <i>PEARL I</i> .....	203
10.5.2. Badanie <i>Simone 2016</i> .....	208
10.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	210
10.7. Skale oceny jakości badań.....	214

---

---

10.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	218
<b>11. Spis tabel</b> .....	<b>221</b>
<b>12. Spis rysunków</b> .....	<b>225</b>
<b>13. Bibliografia</b> .....	<b>226</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAGL	ang. <i>American Association of Gynecologic Laporoscopists</i> – Amerykańskie Towarzystwo Ginekologii Laparoskopowej
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACOG	ang. <i>American College of Obstetricians and Gynecologist</i> – amerykańskie stowarzyszenie ginekologów i położników
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – hormon adrenokortykotropowy
ADM	adrenomodulina
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	Analiza Weryfikacyjna AOTMiT
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CNGOF	fr. <i>Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français</i> – Narodowe Kolegium Ginekologów i Położników Francuskich
COX-2	ang. <i>cyclooxygenase 2</i> – cyklooksygenaza 2
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CT	ang. <i>Computer Tomography</i> – tomografia komputerowa
CUA	ang. <i>cost–utility analysis</i> – analiza kosztów użyteczności
CYP3A4	cytochrom P typu 3A4
DTA	dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna
E <sub>2</sub>	17β-estradiol
EGF	ang. <i>epidermal growth factor</i> – nabłonkowy czynnik wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment reports</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające

Skrót	Rozwinięcie
ESGE	ang. <i>European Society for Gynaecological Endoscopy</i> – Europejskie Towarzystwo Endoskopii Ginekologicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSH	ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GMMMG	ang. <i>Greater Manchester Medicines Management Group</i> – brytyjska organizacja zrzeszająca specjalistów zajmujących się optymalizacją wyboru terapii w hrabstwie Greater Manchester
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – hormon uwalniający gonadotropinę
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
Hb	hemoglobina
HDL	ang. <i>high density lipoproteins</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HMB	ang. <i>heavy menstrual bleeding</i> – ciężkie krwawienie menstruacyjne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IGF	ang. <i>insulin-like growth factor</i> – insulinopodobny czynnik wzrostu
iNOS	ang. <i>induction nitric oxide synthase</i> – indukowalna syntaza tlenu azotu
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR	ang. <i>interactive voice response</i> – systemu internetowego, umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDL	ang. <i>low density lipoproteins</i> – lipoproteiny o niskiej gęstości
LH	ang. <i>luteinizing hormone</i> – hormon luteinizujący
LNG-IUD	ang. <i>Levonorgestrel Intrauterine Device</i> – wewnątrzmaciczny system uwalniania lewonorgestrelu
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MIOM	miomektomia
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imagination</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NPCH	naturalny przebieg choroby, definiowany jako brak leczenia przygotowującego do operacji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
P <sub>4</sub>	progesteron
PAEC	ang. <i>Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes</i> – zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego
PBAC	ang. <i>Pictorial Bleeding Assessment Chart</i> – obrazkowy kwestionariusz oceny krwawienia
PDGF	ang. <i>platelet-derived growth factor</i> – płytkowy czynnik wzrostu
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PPI	ang. <i>Present Pain Intensity</i> – aktualne nasilenie bólu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTMA	Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe

Skrót	Rozwinięcie
SERM	ang. <i>selective Estrogen Receptor Modulators</i> – selektywne modulatory receptora estrogenowego
SF-MPQ	ang. <i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i> – skrócona wersja kwestionariusza McGill
SIS	ang. <i>Saline Infusion Sonography</i> – histerosonografia
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SOGC	ang. <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
SPRM	ang. <i>selective progesterone receptor modulators</i> – selektywne modulatory receptora progesteronowego
STEPW	ang. <i>Size, Topography, Extension of the base, Penetration, Wall</i> – klasyfikacja mięśniaków, uwzględniająca 5 parametrów: wielkość, położenie, szerokość podstawy mięśniaka, stopień penetracji myometrium, zajęcie ściany bocznej
TA	ang. <i>tranexamic acid</i> – kwas traneksamowy
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenie powstałe w czasie leczenia
TGF	ang. <i>tumor growth factor</i> – transformujący czynnik wzrostu alfa i beta
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TSC	ang. <i>tuberous sclerosis complex gene</i> – gen odpowiedzialny za wystąpienie stwardnienia guzowego
TSH	ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy
UAE	ang. <i>uterine artery embolization</i> – embolizacja tętnic macicznych
UPA	ang. <i>ulipristal acetate</i> – octan uliprystalu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> – czynnik wzrostu komórek śródbłonna

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Esmya® (octan uliprystalu) stosowanego w leczeniu (trwającym do 3 miesięcy) dorosłych kobiet w wieku rozrodczym zakwalifikowanych do leczenia przedoperacyjnego umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z naturalnym przebiegiem choroby.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia dorosłych kobiet w wieku rozrodczym zakwalifikowanych do leczenia przedoperacyjnego umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Praktyka kliniczna w Polsce została zdefiniowana na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych, rekomendacji dotyczących finansowania terapii, analizy systemu refundacji terapii stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu oraz na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Następnie, dokonano wyboru komparatora dla octanu uliprystalu (UPA, ang. *ulipristal acetate*) oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPARATORA I WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

---

Nie zidentyfikowano technologii opcjonalnej dla UPA (finansowanej lub niefinansowanej ze środków publicznych w Polsce). Uznano zatem, iż komparatorem dla octanu uliprystalu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest brak leczenia przygotowującego do operacji. Potwierdzeniem takiego wyboru są:

- ⊗ wytyczne kliniczne, wskazujące że UPA jest jedyną zalecaną technologią przygotowującą do operacji mięśniaków macicy;
- ⊗ brak rekomendacji finansowych dla technologii innych niż UPA stosowanych w przygotowywaniu do operacji mięśniaków macicy;
- ⊗ [REDACTED];
- ⊗ brak technologii finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu analogicznym do wskazania UPA.

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego łącznie odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Kalampokas 2015* oraz *CADTH 2013*) spełniające kryterium populacji i interwencji. Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań (przeszukiwanie badań pierwotnych), gdyż od przeszukania baz w najnowszym z przeglądów upłynął już ponad rok i dlatego przegląd ten może nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w żadnym z odnalezionych przeglądów systematycznych nie uwzględniano badań obserwacyjnych, które są istotne dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej.

W wyniku II etapu przeglądu do analizy włączono 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w którym porównywano UPA 5 mg i UPA 10 mg względem NPCH (naturalny przebieg choroby, definiowany jako brak leczenia przygotowującego do operacji) – badanie *PEARL I* (ramię, w którym chorzy przyjmowali UPA w dawce 10 mg nie było uwzględnione w analizie, ponieważ nie spełniło kryteriów włączenia). **Badanie to przeprowadzono z zaślepieniem, co oznacza, że grupa kontrolna otrzymywała placebo (PLC). Ponadto, w obu grupach chore mogły otrzymywać określone w protokole leczenie objawowe. Dla uproszczenia grupę badaną i kontrolną w tym badaniu nazywano odpowiednio UPA i NPCH, należy jednak pamiętać, że chore w grupie kontrolnej otrzymywały w celu zaślepienia PLC.**



---

Dane z badania *PEARL I* zaczerpnięto z publikacji *Donnez 2012a* (główna publikacja), z suplementu do tej publikacji, publikacji *Barlow 2014* (dodatkowa publikacja) oraz z dokumentu przygotowanego przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) dla leku Esmya® (dokument *EMA<sup>1</sup> 2011*).

Odnaleziono także 1 badanie obserwacyjne, w którym porównano UPA w dawce 5 mg zastosowane przed miomektomią względem NPCH wraz z miomektomią (badanie *Simone 2016*).

Ponadto, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączano *Charakterystykę Produktu Leczniczego Esmya®*, dokument *EMA 2011* i dokument wydany w 2015 roku w ramach Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR, ang. *European public assessment report*) dla leku Esmya®. W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono 1 wpis.

### **Skuteczność**

Wyniki badania *PEARL I* wskazują na skuteczne względem NPCH działanie octanu uliprystalu w zakresie poprawy jakości życia chorych z mięśniakami macicy (zmiana oceny dyskomfortu jest istotna statystycznie i klinicznie), zmniejszenia nasilenia bólu (zmiana istotna klinicznie), redukcji krwawienia z macicy do poziomu występującego w zdrowej populacji kobiet (zmiana istotna statystycznie) oraz zmniejszenia całkowitej objętości mięśniaków macicy (zmiana istotna statystycznie). W badaniu *PEARL I* wykazano, iż stosowanie UPA wpływa na bardzo szybkie zahamowanie krwawienia z macicy (w 8. dniu terapii u 75% kobiet leczonych octanem uliprystalu i jedynie u 6% chorych w grupie NPCH krwawienia oceniono na <75 pkt w PBAC<sup>2</sup>). Ponadto, w czasie pierwszych 10 dni terapii zjawisko pożądane podczas przygotowywania chorej do operacji tj. całkowite zatrzymanie krwawienia odnotowano u 50% chorych w grupie UPA. Niskie wartości parametru NNT<sup>3</sup> dla częstości występowania PBAC <75 pkt i wtórnego braku menstruacji świadczą o dużej sile badanej interwencji.

---

<sup>1</sup> ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

<sup>2</sup> ang. *pictorial blood loss assessment chart* – obrazkowy wykres PBAC

<sup>3</sup> ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

---

Wśród chorych uczestniczących w badaniu *PEARL I* odnotowano, iż UPA 5 mg wraz ze zmniejszeniem objętości mięśniaków zmniejsza objętość macicy, podczas gdy w grupie NPCH nie obserwowano zmniejszenia tego narządu (różnica między grupami jest statystycznie istotna). W przypadku oceny schematu krwawień według Balsey'a także wskazano na przewagę UPA 5 mg nad NPCH, zwłaszcza gdy u chorych stwierdzono wynik PBAC >60 pkt w trakcie leczenia, brak zmian w endometrium związanych z modulatorem receptora progesteronowego (ang. *Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*, PAEC) oraz obecność mięśniaka o usytuowaniu podśluzówkowym.

Występowanie nasilonego krwawienia z macicy u chorych z mięśniakami wiąże się z rozwojem niedokrwistości. W wyniku stosowania UPA w badaniu *PEARL I* odnotowano u chorych zmianę poziomu hemoglobiny i hematokrytu do wartości zbliżonej do referencyjnych (wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami UPA i NPCH). Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w przypadku oceny zmiany poziomu ferrytyny względem wartości początkowych. Należy jednak zauważyć, że w czasie trwania badania w obydwu analizowanych grupach prowadzono suplementację preparatami żelaza.

Wyniki obserwacyjnego badania *Simone 2016* wskazują, iż zastosowanie UPA 5 mg przed operacją zwiększa szanse na całkowitą resekcję mięśniaków macicy w przypadku miomektomii histeroskopowej o wysokiej złożoności. Dla częstości występowania tego punktu końcowego odnotowano istotną statystycznie i klinicznie różnicę między grupami, zaś wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Wyniki badania *Simone 2016* wskazują także, iż zastosowanie UPA skraca czas wykonywania operacji, co wiąże się z mniejszą absorpcją płynu wprowadzanego w celu rozszerzenia macicy w czasie operacji. Ponadto, w grupie chorych stosujących UPA przed miomektomią wykazano istotnie statystycznie i klinicznie większą częstość zadowolenia chorych z leczenia.

### **Bezpieczeństwo**

Wyniki badania *PEARL I* wskazują, iż stosowanie UPA przed operacją nie powoduje zwiększenia częstości występowania działań ani zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu oraz ciężkich działań niepożądanych, a zwiększenie grubości endometrium oraz нефизjologiczne zmiany w endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego były odwracalne po zakończeniu cyklu leczenia. Co ważne u zdecydowanej większości chorych przygotowywanych do operacji za pomocą UPA odnotowano przywrócenie menstruacji po zakończeniu leczenia, a czas do wystąpienia menstruacji po zakończeniu leczenia był zbliżony w obydwu analizowanych grupach.



---

## Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Analiza dokumentów odnalezionych w bazach dodatkowych wskazuje, iż w czasie terapii UPA u chorych może dojść do zwiększenia grubości endometrium i nadmiernego krwawienia z macicy. We wszystkich odnalezionych dokumentach podkreśla się jednak, że obserwowane zmiany w endometrium są odwracalne, a wyniki długoterminowego badania *PEARL III* nie wskazują na konieczność zastosowania u chorych dodatkowej interwencji medycznej czy leczenia. W odniesieniu do częstości występowania nadmiernych krwawień w badaniu *PEARL I* nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W badaniach klinicznych dla octanu uliprystalu nie odnotowano wystąpienia nieznanych wcześniej zdarzeń niepożądanych, a w opinii CHMP wskazano, iż profil bezpieczeństwa leku Esmya® jest akceptowalny.

## WNIOSKI

W ramach niniejszej analizy wykazano korzystny wpływ UPA w dawce 5 mg (1 cykl) na przygotowanie chorych do operacji usunięcia mięśniaków macicy. Zastosowanie octanu uliprystalu prowadzi do zmniejszenia objętości mięśniaków i redukcji krwawień. Wpływa też na poprawę jakości życia chorych i zwiększa zadowolenie z leczenia. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Esmya® jest pozytywny (opinia CHMP).

W związku z powyższym, zasadnym jest stosowanie leku Esmya® w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną skuteczną i bezpieczną metodę farmakologicznego przygotowania chorych do operacji objawowych mięśniaków macicy.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55] celem analizy klinicznej dla leku Esmya® (octan uliprystalu) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych w wieku rozrodczym z umiarkowanymi lub silnymi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
  - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
  - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
    - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
    - ⊕ metodyki badań;
  - ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;
  - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;

- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>4</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### **3. Problem zdrowotny – umiarkowane i ciężkie objawy mięśniaków macicy u chorych kwalifikujących się do leczenia przedoperacyjnego**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Populację docelową dla octanu uliprystalu (UPA, ang. *ulipristal acetate*), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Esmya®* (ChPL) [82], stanowią kobiety dorosłe w wieku rozrodczym zakwalifikowane do leczenia przedoperacyjnego (trwającego do 3 miesięcy) umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Wiek rozrodczy został zdefiniowany na podstawie informacji pochodzących z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [47] i zawiera się w zakresie 15 – 49 lat. W związku z tym, iż lek Esmya® zarejestrowany

---

<sup>4</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

jest do stosowania u kobiet dorosłych, populację docelową stanowią kobiety w wieku od 18 do 49 lat.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Mięśniaki macicy są zmianami rozrostowymi dotyczącymi tego narządu u kobiet. Zaliczają się one do nowotworów nienabłonkowych i niezłośliwych. Guzy te są rozpoznawane klinicznie u 25% wszystkich kobiet [34]. Zbudowane są z mięśni gładkich oraz z tkanki łącznej. Zazwyczaj nie występują pojedynczo lecz w grupach i mogą osiągać różne rozmiary – od kilku do kilkudziesięciu centymetrów, ale najczęściej nie przekraczają 12 cm. Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych<sup>5</sup> (ICD, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) wyróżnia się 4 rodzaje mięśniaków gładkokomórkowych<sup>6</sup> macicy (ang. *uterine leiomyosarcoma, fibromyoma of uterus, fibroadenoma* – ICD10: D25 [43, 31], w zależności od miejsca ich usytuowania:

- ⊗ mięśniaki podśluzówkowe (ICD10: D25.0), ang. *submucosal fibroids, submucous leiomyoma*;
- ⊗ mięśniaki śródścienne (ICD10: D25.1), ang. *intramural fibroids/leiomyoma*;
- ⊗ mięśniaki podsurowicówkowe (ICD10: D25.2), ang. *subserosal fibroids/leiomyoma*;
- ⊗ mięśniaki nieokreślone (ICD10: D25.9), ang. *unspecified fibroids/leiomyoma*.

Wszystkie rodzaje mięśniaków macicy przedstawiono na rysunku poniżej [45].

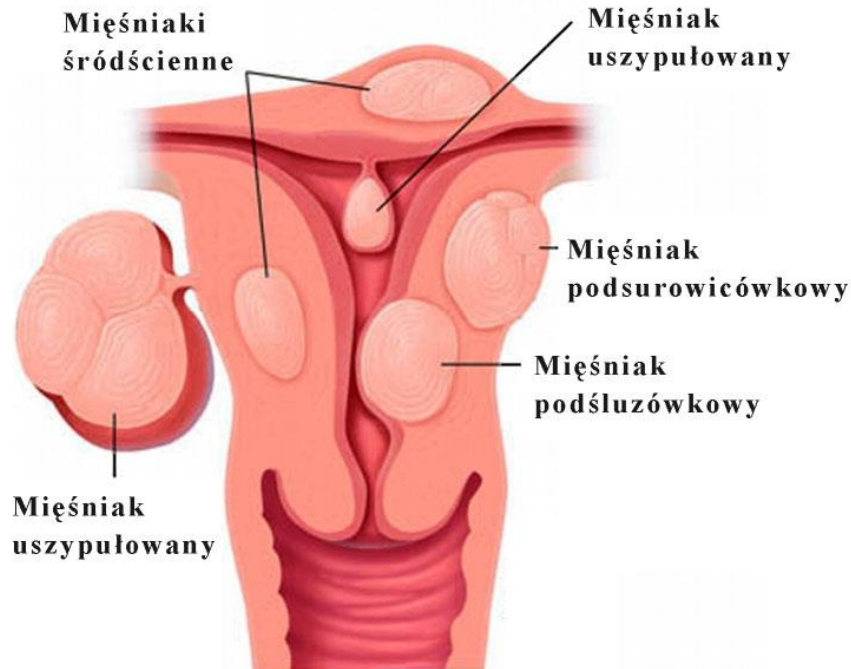
---

<sup>5</sup> Podczas tworzenia raportu wykorzystano z klasyfikacji polskiej z 2013 roku oraz z klasyfikacji WHO z 2016 roku. Kody ICD10 są zgodne w obu klasyfikacjach.

<sup>6</sup> Histologicznie można rozróżnić także mięśniaki prążkowanokomórkowe – dotyczą mięśni poprzecznie prążkowanych, które nie występują w macicy.

---

**Rysunek 1.  
Rodzaje mięśniaków macicy**



Źródło: Portal edukacyjny Embolizacja Mięśniaków Macicy firmy *EMBOMED* [45]

**Mięśniaki podśluzówkowe** penetrują w stronę jamy macicy. Mogą występować w postaci uszypułowanej (połączenie z trzonem macicy za pomocą tzw. szypuły, zbudowanej z tkanki łącznej) lub nieuszypułowanej. Według klasyfikacji **ESGE** (ang. *European Society for Gynaecological Endoscopy* – Europejskie Towarzystwo Endoskopii Ginekologicznej) możemy wyróżnić trzy podtypy mięśniaków podśluzówkowych [37, 66]:

- ⊕ typ 0 – są to mięśniaki uszypułowane, które nie naruszają ściany macicy;
- ⊕ typ I – są to mięśniaki nieuszypułowane, które penetrują ścianę macicy w mniej niż 50%;
- ⊕ typ II – są to mięśniaki nieuszypułowane, które penetrują ścianę macicy w ponad 50%.

Jest to klasyfikacja stworzona w 1993 roku, umożliwiająca przewidywanie stopnia trudności operacji w zależności od stopnia penetracji ściany macicy przez mięśniaki podśluzówkowe. Dzięki tej klasyfikacji, ginekolodzy mogą oszacować prawdopodobieństwo całkowitego lub częściowego usunięcia mięśniaka podśluzówkowego metodą miomektomii histeroskopowej i odpowiednio przygotować się do operacji [37]. Klasyfikacja ESGE może być wykorzystywana w sposób efektywny przy wyborze operacji, do których mogą być zakwalifikowane

poszczególne mięśniaki. Operacje o niskiej złożoności mogą mieć zastosowanie przy mięśniakach podśluzówkowych typu 0, a operacje o wysokiej złożoności mogą być skuteczne w przypadku mięśniaków typu II. Klasyfikacja ESGE jest mniej efektywna w nakierowaniu na wybór operacji usuwania mięśniaków penetrujących ścianę macicy w mniej niż 50% (typu I) [37].

W 2005 roku R. Lasmar stworzył nową klasyfikację mięśniaków podśluzówkowych, uwzględniającą 5 parametrów: wielkość, położenie, szerokość podstawy mięśniaka, stopień penetracji myometrium, zajęcie ściany bocznej (**STEPW, ang. Size, Topography, Extension of the base, Penetration, Wall**). Klasyfikacja ta jest lepiej skorelowana z wyborem interwencji chirurgicznej niż ESGE [37].

Parametry zawarte w klasyfikacji STEPW opisano poniżej [37]:

1. Wielkość mięśniaka – największa średnica określona dowolną metodą obrazowania.

Wielkość guza:

- ⊕ ≤ 2 cm – 0 punktów;
- ⊕ 2,1 – 5 cm – 1 punkt;
- ⊕ > 5 cm – 2 punkty.

2. Położenie – określenie lokalizacji mięśniaka w ścianie macicy wg trzech „sektorów”: dolnego, środkowego i górnego:

- ⊕ usytuowanie w dolnej części macicy – 0 punktów;
- ⊕ usytuowanie w środkowej części macicy – 1 punkt;
- ⊕ usytuowanie w górnej części macicy – 2 punkty.

3. Szerokość podstawy mięśniaka:

- ⊕ zajęcie ≤ 1/3 ściany macicy – 0 punktów;
- ⊕ zajęcie od 1/3 do 2/3 ściany macicy – 1 punkt;
- ⊕ zajęcie > 2/3 ściany macicy – 2 punkty.

4. Stopień penetracji mięśniaka w głąb myometrium:

- ⊕ całkowicie w obrębie jamy macicy – 0 punktów;
- ⊕ większa część mięśniaka znajduje się w jamie macicy – 1 punkt;
- ⊕ większa część mięśniaka znajduje się w myometrium – 2 punkty.

5. Ściana boczna macicy – gdy mięśniak znajduje się na bocznej ścianie macicy, przyznaje się dodatkowo 1 punkt, niezależnie od pozostałych punktów.



W poniższych tabelach zobrazowano klasyfikację STEPW wraz z interpretacją uzyskanych wyników [37].

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja STEPW podśluzówkowych mięśniaków macicy**

Punkty	Wielkość [cm]	Położenie	Szerokość podstawy mięśniaka (względem ściany macicy)	Stopień penetracji ściany macicy	Mięśniak w bocznej ścianie macicy
0	<2	Dolna część macicy	< 1/3	0	+ 1 punkt
1	2 – 5	Środkowa część macicy	1/3 do 2/3	<50%	
2	>5	Górna część macicy	> 2/3	>50%	

**Tabela 2.**  
**Ocena złożoności oraz możliwości terapeutycznych wg klasyfikacji STEPW**

Suma punktów	Grupa	Złożoność oraz możliwości terapeutyczne
0 – 4	I	Niska złożoność, miomektomia histeroskopowa.
5 – 6	II	Wysoka złożoność, miomektomia histeroskopowa. Rozważyć użycie analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> ), Rozważyć dwuetapową miomektomię histeroskopową.
7 – 9	III	Rozważyć alternatywy do leczenia histeroskopowego.

Ocena złożoności oraz możliwości terapeutycznych wg klasyfikacji STEPW została stworzona w oparciu o wyniki badania opisane przez Lasmara [37], wszystkie mięśniaki zaklasyfikowane do grupy I zostały usunięte całkowicie. Podczas operacji komplikacje zdarzały się we wszystkich trzech grupach, jednakże najpoważniejsze dotyczyły grup II (perforacje) oraz III (zbyt duża ilość płynu wprowadzona do macicy podczas operacji).

Główną zaletą klasyfikacji STEPW jest możliwość dokładniejszego określania prawdopodobieństwa całkowitej resekcji oraz przewidywania trudności w resekcji histeroskopowej mięśniaków podśluzówkowych. Dzięki temu chirurg może określić, które mięśniaki są odpowiednie do resekcji histeroskopowej oraz może lepiej przygotować się do operacji. Miomektomia histeroskopowa jest najbardziej skuteczna w przypadku mięśniaków u chorych z grupy I, natomiast mięśniaki u chorych z grup II oraz III mogą nie zostać usunięte w całości za pomocą miomektomii histeroskopowej [37].



---

**Mięśniaki śródścienne** rozwijają się bezpośrednio w ścianie macicy, powodując jej pogrubienie. Nie penetrują one do jamy macicy i nie wyrastają poza macicę o więcej niż 50% [4].

Z kolei **mięśniaki podsurowicówkowe** penetrują w kierunku błony surowiczej, która pokrywa macicę od strony jamy brzusznej i wyrastają poza macicę w ponad 50%. Mogą one występować w postaci uszypułowanej lub nieuszypułowanej [4].

Umiejscowienie mięśniaków jest często istotniejsze od ich wielkości, gdyż w zależności od lokalizacji można obserwować różne objawy chorobowe [54].

### 3.3. Epidemiologia

Mięśniaki macicy należą do najczęściej występujących nowotworów łagodnych żeńskiego układu płciowego. Ze względu na fakt, iż często nie dają one żadnych objawów i wiele kobiet może być nieświadomych ich posiadania, nie ma dokładnych danych epidemiologicznych oceniających rzeczywistą skalę choroby w populacji. Rozpoznanie kliniczne mięśniaków macicy dotyczy 25% wszystkich kobiet, przy czym odsetek chorych powyżej 40. roku życia wynosi 30 - 40% [33]. Należy przypuszczać, że rozpoznanie kliniczne dotyczy mięśniaków o umiarkowanych lub ciężkich objawach, ponieważ mięśniaki bezobjawowe w wielu przypadkach mogą pozostać niezdiagnozowane [51].

Obecnie w Polsce najczęściej stosowanymi operacjami mającymi na celu usunięcie mięśniaków są histerektomie oraz miomektomie. Histerektomia, czyli usunięcie macicy lub jej części, wiąże się z nieodwracalną utratą płodności, co ma bardzo negatywny wpływ na zdrowie psychiczne kobiet. Miomektomia, uważana za mniej inwazyjną, wiąże się bardzo często z powikłaniami po operacji [49].

Biorąc pod uwagę fakt, że opiniowane wskazanie leku Esmya® dotyczy leczenia przedoperacyjnego, rozpatrywana będzie populacja chorych kwalifikujących się do operacji. Z powodu braku dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na mięśniaki macicy w Polsce, wykorzystano dane zamieszczone na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dotyczące analiz przekrojowych Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) [48]. Liczba kobiet chorych na mięśniaki macicy została oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji z tej przyczyny. Zakłada się, że hospitalizacje dotyczą przede wszystkim chorych na mięśniaki objawowe. Podczas oszacowań, z katalogu świadczeń odrębnych

---

uwzględniono jedynie dane dotyczące dużych zabiegów górnej części układu rozrodczego (M13) oraz średnich zabiegów górnej części układu rozrodczego (M14), ponieważ jedynie powyższe dane dotyczą liczby wykonywanych histerektomii i miomektomii w Polsce. Analizując zebrane dane stwierdzono, że w 2012 roku liczba hospitalizacji związanych z przeprowadzeniem operacji dotyczących górnej części układu rozrodczego u chorych na mięśniaki macicy wynosiła 26 196, w roku 2013 – 26 116, w roku 2014 – 25 987, a w roku 2015 - 24 383. Jednocześnie należy zauważyć, że w ciągu roku część chorych mogła być hospitalizowana więcej niż jeden raz, co sprawia, że oszacowana wielkość populacji może być obarczona niewielkim błędem. Szczegółowe dane dotyczące liczby hospitalizacji przedstawiono w poniższej tabeli. Są to najnowsze dostępne dane, gdyż kompleksowa analiza systemu JGP przedstawiona przez NFZ dotyczy świadczeń udzielonych na terenie całej Polski w latach 2009 – 2015.

**Tabela 3.**  
**Liczba chorych hospitalizowanych z powodu mięśniaków macicy w Polsce**

Operacje wykonane w ramach hospitalizacji	Liczba hospitalizacji			
	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.
<b>Duże zabiegi górnej części układu rozrodczego – M13</b>				
Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nieokreślony	11 080	11 128	10 843	10 322
Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy	5 081	4 848	4 732	4 334
Mięśniak gładkokomórkowy podśluzówkowy macicy	4 493	4 421	4 339	3 606
<b>Średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego – M14</b>				
Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nieokreślony	2 581	2 657	2 842	2 826
Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy	1 025	1 084	1 157	1 226
Mięśniak gładkokomórkowy podśluzówkowy macicy	1 936	1 978	2 074	2 069
<b>Suma operacji przeprowadzonych z powodu mięśniaków macicy</b>	<b>26 196</b>	<b>26 116</b>	<b>25 987</b>	<b>24 383</b>

W powyższej tabeli analizie poddano liczbę dużych oraz średnich zabiegów górnej części układu rozrodczego. Szacuje się, że suma przeprowadzonych dużych zabiegów odpowiada liczbie przeprowadzonych histerektomii, natomiast suma przeprowadzonych średnich zabiegów odpowiada liczbie przeprowadzonych miomektomii. W roku 2012 przeprowadzono 20 654 histerektomie, w roku 2013 – 20 397, w roku 2014 r.- 19 914, a w roku 2015 – 18 262.

Można zatem przyjąć, że rocznie wykonuje się w Polsce około 20 tysięcy operacji histerektomii. Natomiast miomektomii przeprowadzono w roku 2012 – 5 542, w roku 2013 – 5 719, w roku 2014 – 6 073, a w roku 2015 – 6 121. Można zatem przyjąć, że rocznie wykonuje się w Polsce około 6 tysięcy miomektomii.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można oszacować chorobowość oraz zachorowalność. W analizowanym problemie przyjmuje się, że chorobowość oraz zachorowalność są sobie równe. Wynika to z faktu, iż badaną populacją są chore jedynie z mięśniakami objawowymi, a zatem z dużym prawdopodobieństwem są one diagnozowane szybko i ze względu na uporczywe objawy są kwalifikowane do możliwie szybkiego usunięcia chirurgicznego (mięśniaków lub macicy). Czas oczekiwania na operację usunięcia mięśniaków w Polsce wynosi około 3 miesięcy<sup>7</sup>. Można przyjąć, że liczba przeprowadzonych histerektomii oraz miomektomii w danym roku dotyczy nowozdiagnozowanych chorych, których po usunięciu mięśniaków nie wlicza się do liczby chorych w kolejnych latach.

Na podstawie danych GUS wiadomo, że w roku 2014 w Polsce było 7 647 000 kobiet w wieku 18 – 49 lat [47]. Łącznie wykonano około 25 987 operacji usuwania mięśniaków macicy. Współczynnik zachorowań wynosił zatem 3,4/1 000 kobiet<sup>8</sup>. Zachorowania należy w tym przypadku rozumieć, jako wystąpienie objawów i zakwalifikowanie do operacji.

Według badań przeprowadzonych przez Uniwersytet Karoliny Północnej, mięśniaki macicy są najczęstszą przyczyną histerektomii (operacja usunięcia macicy) wykonywanych w Stanach Zjednoczonych [33]. Powszechność występowania mięśniaków macicy oraz potrzeba oceny epidemiologicznej były przyczyną przeprowadzenia dwóch dużych badań w Stanach Zjednoczonych: *Nurses Health Study* i *Black Women's Health Study* [61].

### 3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Dotychczas nie poznano dokładnych przyczyn pojawiania się mięśniaków macicy, lecz zaobserwowano wpływ pewnych czynników na ryzyko wystąpienia choroby. Są to między

---

<sup>7</sup> mediana odpowiedzi ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym

<sup>8</sup> W 2014 roku w Polsce było 9 249 900 kobiet w wieku 15 – 49 lat, w tym 1 602 900 w wieku 15 – 18 lat, a zatem w wieku 18 – 49 lat było (9 249 900 – 1 602 900) = 7 647 000 kobiet. Wykonano 25 987 operacji usuwania mięśniaków, a zatem współczynnik zachorowań: (25 987 / 7 647 000)\*1 000 = 3,4 na 1000 kobiet.

innymi: wczesny wiek wystąpienia *menarche* (pierwszej menstruacji), nierództwo bądź ciąża w późnym wieku, otyłość, brak aktywności fizycznej, nieprawidłowa dieta, przyjmowanie tamoksifenu [54]. Natomiast do czynników zmniejszających ryzyko wystąpienia choroby można zaliczyć wielorództwo, okres pomenopauzalny oraz palenie tytoniu. Ryzyko powstania mięśniaków jest także związane z pochodzeniem – stwierdzono, że kobiety rasy czarnej są bardziej narażone oraz obserwuje się u nich silniejsze objawy [33]. W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne czynniki ryzyka wraz z ich szczegółowym opisem [41].

**Tabela 4.**  
**Czynniki ryzyka dotyczące powstawania mięśniaków macicy**

Czynnik ryzyka	Opis
Wiek	Mięśniaki macicy mogą pojawić się u kobiet w każdym wieku. Częstość zachorowań zwiększa się wraz z wiekiem, przy czym nie spotyka się mięśniaków u kobiet przed pokwitaniem. Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby obserwuje się u kobiet powyżej 40. roku życia i jest to najprawdopodobniej związane z zachodzącymi wówczas zmianami hormonalnymi [54].
<i>Menarche</i>	Wczesny wiek wystąpienia pierwszej menstruacji (poniżej 10. roku życia) zwiększa ryzyko wystąpienia choroby, natomiast późny wiek wystąpienia <i>menarche</i> (powyżej 16. roku życia) zmniejsza to ryzyko.
Menopauza	Zmniejszone ryzyko wystąpienia mięśniaków kwalifikujących się do usunięcia operacyjnego zaobserwowano u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Niski poziom estrogenów endogennych sprawia, że mięśniaki zazwyczaj (ale nie zawsze) stają się mniejsze i mniej liczne niż przed menopauzą. Nie można określić jednoznacznie, jak szybko od pierwszych objawów menopauzy następują zmiany w objętości mięśniaków. W bardzo rzadkich przypadkach u kobiet w wieku pomenopauzalnym dochodzi do zezłośliwienia nowotworu i powstania mięsaków, co objawia się bardzo dużą bolesnością oraz silnymi krwawieniami [44].
Uwarunkowania genetyczne	Ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy wzrasta 2,5-krotnie w przypadku pokrewieństwa pierwszego stopnia z osobą chorą. Zaobserwowano także częstszą hospitalizację bliźniąt jednojajowych niż dwujajowych.
Grupa etniczna	Ryzyko wystąpienia choroby jest 2,9 razy większe u kobiet rasy czarnej niż rasy białej. Zaobserwowano wcześniejsze pojawianie się mięśniaków, zwiększoną liczbę oraz rozmiar a także nasilenie objawów.
Masa ciała	Ryzyko wystąpienia choroby jest wyższe u osób otyłych, mających powyżej 30% tkanki tłuszczowej. Stwierdzono, że ryzyko wzrasta o 21% wraz z przyrostem masy ciała o 10 kg. Jest to związane z wysokim poziomem estrogenów, który ma bezpośredni wpływ na wzrost mięśniaków.
Dieta	Ryzyko wystąpienia choroby wzrasta u kobiet spożywających zwiększone ilości czerwonego mięsa, natomiast maleje u kobiet, których dieta jest bogata w warzywa.
Aktywność fizyczna	Zauważono 40% rzadsze występowanie mięśniaków macicy u kobiet, które były aktywne fizycznie w młodym wieku. Nie wiadomo jednak, czy jest to bezpośredni efekt ćwiczeń, czy też pozytywny wpływ niskiej zawartości tłuszczu w masie ciała, co przekłada się na mniejsze przekształcanie androgenów w estrogeny.
Doustne środki antykoncepcyjne	Dotychczas nie stwierdzono bezpośredniego wpływu stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych na ryzyko wystąpienia choroby. Przeprowadzone badania przedstawiają sprzeczne wyniki.

Czynnik ryzyka	Opis
Hormonalna terapia zastępcza	Zaobserwowano niewielki wzrost wielkości mięśniaków u kobiet stosujących terapię estrogenem w postaci plastrów wraz z progesteronem podawanym doustnie, natomiast nie zaobserwowano tych zmian u kobiet przyjmujących estrogen i progesteron doustnie. Stwierdzono zmniejszenie wielkości mięśniaków u kobiet w okresie pomenopauzalnym leczonych raloksyfenem. Natomiast u kobiet przed menopauzą stosowanie raloksyfenu, nawet w wysokich dawkach, nie przynosi efektu.
Nierództwo	Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby u kobiet nie posiadających potomstwa.
Cięża	Cięża w okresie od 25. do 29. roku życia zapewnia największą ochronę przed wystąpieniem mięśniaków.
Palenie tytoniu	Palenie tytoniu zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wskutek zmniejszenia biodostępności estrogenów w tkance docelowej.
Przyjmowanie tamoksyfenu	Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby u kobiet leczonych tamoksyfenem (syntetyczny lek o działaniu antyestrogenowym, stosowany głównie w terapii raka piersi).
Uszkodzenia tkanek	Uszkodzenia tkanek, zapalenia i infekcje zostały zakwalifikowane jako czynniki inicjujące powstawanie mięśniaków macicy.

### 3.5. Patomechanizm

Dotychczas nie poznano dokładnego mechanizmu transformacji, którą przechodzi błona mięśniowa macicy (myometrium) w procesie przekształcania się w odmienną histologicznie postać tkankową, będącą mięśniakiem macicy [34]. W procesie chorobotwórczym wyróżnia się dwa etapy rozwoju zmian: przekształcenie prawidłowej komórki w postać nieprawidłową w wyniku defektu mutacyjnego, a następnie wzrost oraz proliferację komórek nowotworowych. W badaniach przeprowadzonych przez Hashimoto i wsp. [34] wykazano rozwój monoklonalny mięśniaków, co oznacza, iż niezależnie od wielkości każdy mięśniak rozwija się w wyniku proliferacji pojedynczej komórki. Jednakże nie jest nadal poznany moment aktywacji potencjału decydującego o przekształceniu prawidłowej komórki mięśniówki macicy w nieprawidłową strukturę miocytu. Przeprowadzone w ostatnich latach badania umożliwiły identyfikację genów, które są odpowiedzialne za powstawanie rzadkich zespołów uszkodzeń genetycznych, związanych z rozwojem elementów strukturalnych, które w swojej budowie histologicznej przypominają mięśniaki macicy (m.in. mięśniakowatość gładkokomórkowa, zespół Reeda). Dominującym genem odpowiedzialnym za powstawanie wymienionych schorzeń jest gen kodujący hydratazę fumaranową (jest to enzym mitochondrialny, który bierze udział w cyklu Krebsa). Gen ten nie został natomiast zidentyfikowany jako dominujący w mięśniakach macicy. Co sugeruje, że najprawdopodobniej za powstawanie mięśniaków macicy odpowiedzialnych jest wiele różnych genów (pochodzenie poligenowe) [34].

W badaniach Andersena i wsp. komórki mięśniaków macicy zostały poddane ocenie genetycznej, w wyniku której stwierdzono, że w połowie przypadków występowały aberracje chromosomowe, takie jak translokacje, duplikacje i delecje. Najczęściej dotyczyły one chromosomów 7, 12 oraz 14 [3]. Wykazano także istotne zmniejszenie ekspresji genów supresorowych w rozrostach nowotworowych miocytów. Jednym z najważniejszych defektów molekularnych związanych z rozwojem rozrostów myometrium jest całkowity brak lub zmniejszona ekspresja białka tuberyny, będącego produktem genu TSC (ang. *tuberous sclerosis complex gene*). Stwierdzono, iż utrata funkcji genów TSC jest czynnikiem, który indukuje rozwój nowotworów.

Transformacja komórek błony mięśniowej macicy jest procesem wieloetapowym, w którym czynnikiem indukującym proces nowotworzenia są zmiany w genomie komórki, która nabywa potencjał proliferacyjny oraz przestaje być zdolna do apoptozy, czyli programowanej śmierci [34]. W wyniku tych zmian komórka rozpoczyna niekontrolowane podziały i tworzy rozrost nowotworowy. Na wzrost mięśniaków macicy ma wpływ kilka czynników: steroidy jajnikowe, czynniki regulujące proces angiogenezy, czynniki wzrostu oraz proces hamowania apoptozy.

### **Rola steroidów jajnikowych: 17 $\beta$ -estradiolu [E<sub>2</sub>] oraz progesteronu [P<sub>4</sub>]**

E<sub>2</sub> jest uznawany za pierwotny element stymulujący potencjał wzrostowy mięśniaków. W tkankach mięśniaków macicy występuje zwiększona ekspresja genu receptora estrogenowego w porównaniu z prawidłową błoną mięśniową macicy oraz zwiększona odpowiedź komórek nowotworowych na stymulację estrogenami.

P<sub>4</sub> jest uznawany za pierwotny czynnik indukujący nieprawidłowy rozrost mięśniówki macicy. Mięśniaki macicy cechują się w porównaniu z prawidłowym myometrium zwiększoną liczbą mitoz w fazie lutealnej oraz zwiększoną ekspresją receptorów progesteronowych.

### **Rola czynników wzrostu oraz angiogeneza**

Mięśniaki macicy są źródłem wielu czynników wzrostowych, które są także potencjalnymi czynnikami odpowiedzialnymi za powstawanie nowych naczyń krwionośnych. Do grupy czynników związanych z mięśniakami gładkokomórkowymi macicy należą: czynnik wzrostu 9 komórek śródbłonna (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF, ang. *platelet-derived growth factor*), nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF, ang. *epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostu alfa i beta (TGF, ang. *tumor growth*



factor), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, ang. *insulin-like growth factor*) oraz adrenomodulina (ADM). Niektóre spośród tych czynników wykazują podwyższoną ekspresję w obszarze mięśniaków, w porównaniu z tkankami myometrium. Inne jak np. EGF, wykazują obniżoną ekspresję w mięśniakach. Za wzrost mięśniaków macicy odpowiedzialne są zaburzenia sygnałowe szlaku IGF-1 oraz zwiększenie potencjału proliferacyjnego spowodowane zwiększoną ekspresją receptorów FGF. Czynnikiem mitotycznym jest zwiększona ekspresja PDGF, natomiast VEGF jest odpowiedzialny za unaczynienie (angiogenezę) komórek nowotworowych [34]. Najbardziej intensywna angiogeneza zachodzi na granicy mięśniak/myometrium, prowadząc do wytworzenia, szczególnie w większych guzach, bogatonaczyniowej „pseudotorebki” [51].

### 3.6. Objawy

W zależności od lokalizacji, rozmiaru oraz liczby guzów, mięśniaki macicy mogą powodować różne objawy chorobowe [54].

W przypadku mięśniaków podśluzówkowych najczęściej występującą dolegliwością są **nieprawidłowe (zbyt obfite lub nieregularne) krwawienia menstruacyjne** oraz **plamienia międzymenstruacyjne**, które przyczyniają się do powstawania bardzo groźnego powikłania, jakim jest **niedokrwistość**. Dolegliwości związane z bardzo obfitymi, przedłużającymi się krwawieniami menstruacyjnymi określa się mianem menorrhagii.

Mięśniaki podsurowicówkowe powodują występowanie **bólu krzyża**, mogącego promieniować do nóg, a także **uczucie pełności w dole brzucha**. Dodatkowymi objawami mogą być **problemy z oddawaniem moczu**, spowodowane uciskiem na pęcherz oraz zaparcia. Mięśniak szyjki macicy może być przyczyną ostrego zatrzymania odpływu moczu [5].

Guzy śródścienna, będące najczęstszym typem mięśniaków, powodują **powiększenie macicy** i występujące w związku z tym **uczucie ciężkości w obrębie miednicy**.

Jednym z najbardziej kluczowych objawów jest także **niepłodność**.

Mięśniaki macicy mogą powodować bardzo bolesne menstruacje i w związku z uciążliwymi objawami mogą powodować znaczące pogorszenie komfortu życia kobiety. Silny ból związany z obecnością mięśniaków może wskazywać na skręcenie szypuły guza lub na wystąpienie zawału mięśniaka, podczas którego może dojść do martwicy, określanej mianem zwyrodnienia

---

czerwonego [54]. Szacuje się, że silny ból jest częstą przyczyną konsultacji ginekologicznych oraz najczęstszą przyczyną operacji ginekologicznych.

Mięśniaki macicy o umiarkowanych oraz ciężkich objawach negatywnie wpływają na komfort życia chorych kobiet. Z powodu bardzo obfitych krwawień z macicy oraz dolegliwości bólowych chore często przebywają na zwolnieniach lekarskich, co znacząco wpływa na pogorszenie ich sytuacji zawodowej. Ponadto odczuwany dyskomfort oraz inne poważne dolegliwości, takie jak np. nietrzymanie moczu, czy uczucie silnego ucisku obniżają jakość życia seksualnego chorych, co może przekładać się na problemy emocjonalne oraz prowadzić do depresji [30].

### **3.6.1. Wpływ mięśniaków macicy na płodność**

Mięśniaki macicy mogą niekorzystnie wpływać na płodność kobiet. Bardzo istotnym czynnikiem jest lokalizacja oraz wielkość mięśniaków. Za problemy prokreacyjne najczęściej odpowiedzialne są mięśniaki podśluzówkowe, następnie mięśniaki śródścienne, natomiast najrzadziej przyczyną są mięśniaki podsurowicówkowe [54].

Szacuje się, że mięśniaki macicy występują w 1 – 4% ciąży [4]. Częstość poronień u kobiet z mięśniakami macicy w I trymestrze ciąży dochodzi do 40%, odpowiednio w II trymestrze 17%. Często wykrywa się je podczas rutynowej diagnostyki ultrasonograficznej szukając przyczyn trudności zajścia w ciążę lub jej donoszenia. Umieszczenie mięśniaków w okolicy ujść jajowodów może doprowadzić do ich niedrożności. Liczne, drobne rozsiane w mięśniu macicy mięśniaki często powodują zaburzenia związane z implantacją jaja płodowego w endometrium. W przypadku sytuacji, gdy już dojdzie do implantacji mogą upośledzać ukrwienie tej okolicy, co skutkuje nieprawidłowym rozwojem struktur zarodka oraz kosmówki. Często ta patologia jest przyczyną nawracających krwawień w początkowych etapach ciąży. Zazwyczaj do poronień związanych z występowaniem mięśniaków dochodzi na skutek rozciągnięcia jamy macicy, trudności w implantacji jaja płodowego oraz zmian w endometrium o charakterze przerostu lub zaniku. Mięśniaki podśluzówkowe powodują zaburzenia unaczynienia endometrium. Przewlekły stan zapalny oraz atrofia endometrium zwiększają odsetek nieprawidłowych implantacji w związku z czym przyczyniają się do wczesnych strat ciąży [53].

Mięśniaki macicy a w szczególności te o lokalizacji podśluzówkowej oraz śródściennej mogą mieć negatywny wpływ nie tylko na płodność kobiet, ale także mogą być przyczyną m.in.

---



porodu przedwczesnego, nieprawidłowego położenia płodu, przedwczesnego oddzielenia łożyska, przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego, ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, osłabienia lub nieskoordynowanej czynności skurczowej macicy, zaburzeń w obkurczaniu się macicy w III okresie porodu i związanego z tym przedłużonego krwawienia. Najgroźniejszym powikłaniem we wczesnej ciąży w macicy mięśniakowatej są zmiany degeneracyjne mięśniaka z wtórną infekcją, które nie tylko często powodują poronienia ale również mogą stanowić źródło uogólnionej infekcji mogącej prowadzić do posocznicy, nierzadko kończącej się histerektomią. W II trymestrze ciąży zmiany zachodzące w mięśniaku mogą dotyczyć jego rozmiarów, ukrwienia oraz powodować szereg dolegliwości. Najczęstsze zmiany degeneracyjne to zeszkliwienie, częściowa martwica lub czerwone zwyrodnienie. Powikłanie to charakteryzuje się zaburzeniem krążenia krwi w mięśniaku (zwłaszcza dużych rozmiarów) ze zmianami zakrzepowymi głównie w małych żyłkach; uciskiem na cienkościenne naczynia tętnicze z wynaczynieniem krwi. Częstość występowania objawowego zwyrodnienia czerwonego w ciąży nie jest duża i stanowi ok. 1%. Ponadto zmiany histopatologiczne w obrębie mięśniaka charakteryzują się obrzękiem i rozmiękaniem z ogniskami nekrozy. Bardzo często w takiej sytuacji dochodzi do ostrego bólu w podbrzuszu u chorej wraz z wysoką temperaturą i leukocytozą a nawet z podrażnieniem otrzewnej. Niekiedy dolegliwości te są tak gwałtowne, że wymagają otwarcia jamy brzusznej i różnicowania z ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego czy niedrożnością przewodu pokarmowego. Zaleca się objawowe leczenie zwyrodnienia czerwonego z preferencją stosowania środków przeciwbólowych, relaksujących oraz antybiotyków, szczególnie u chorych z wysoką gorączką oraz podwyższoną leukocytozą, co zdarza się dość często.

Mięśniaki podsurowicze, dużych rozmiarów, zlokalizowane na przedniej ścianie macicy mogą powodować ucisk na pęcherz moczowy i powodować związane z tym zaburzenie w postaci częstomoczności. Natomiast mięśniaki zlokalizowane na ścianie tylnej mogą powodować występowanie ostrych objawów uciskowych na naczynia miednicy mniejszej [51]. W I trymestrze ciąży dochodzi do zwiększenia objętości mięśniaków, natomiast w kolejnych trymestrach ulegają one zmniejszeniu. Sumaryczna analiza objętości mięśniaków macicy wykazała, że podczas ciąży dochodzi do zmniejszenia się całkowitej objętości w porównaniu do stanu sprzed ciąży lub parametr ten pozostaje niezmienny. Jest to spowodowane działaniem endogennych hormonów w czasie ciąży, które hamują wzrost mięśniaków niezależnie od przerostu komórek mięśnia macicy. Wykazano, że zmiany wzrostu mięśniaków macicy w ciąży zależą od kilku różnych czynników: długoterminowych zmian dotyczących

hormonów płciowych oraz czynników wzrostu, zmniejszonej aktywności receptorów estrogenowych, zmniejszonej odpowiedzi tkanek mięśniaków na estrogeny oraz nasilonej apoptozy w komórkach mięśniówki [33].

### 3.7. Rozpoznanie i monitorowanie przebiegu choroby

W diagnostyce mięśniaków macicy wykonuje się następujące badania: przezpochwowe badanie ultrasonograficzne (USG), histerosonografię (SIS, ang. *Saline Infusion Sonography*), histeroskopię, badanie metodą tomografii komputerowej (CT, ang. *Computer Tomography*) oraz obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *Magnetic Resonance Imagination*). Poniżej przedstawiono charakterystykę poszczególnych badań diagnostycznych [54].

- ⊗ badanie USG – umożliwia dokładną diagnostykę różnicową patologii w obrębie narządu rodnego, wraz z oceną struktury morfologicznej badanych zmian, a także energii przepływów naczyniowych;
- ⊗ histerosonografia – badanie polega na ultrasonograficznej ocenie struktury endometrium po wcześniejszym podaniu cewnikiem do jamy macicy 5-15 ml roztworu soli fizjologicznej podgrzanej do temperatury 37°C, w celu rozdzielenia płynem blaszek błony śluzowej. Badanie to jest nazywane wirtualną histeroskopią, ponieważ dzięki rozszerzeniu 3D umożliwia wirtualną ocenę jamy macicy;
- ⊗ histeroskopia – badanie polega na wprowadzeniu do jamy macicy teleskopu o średnicy ok. 2,7 – 4 mm. Rozszerzenie jamy macicy uzyskuje się przy wykorzystaniu dwóch metod – wstrzykując 0,9% roztwór chlorku sodu, bądź używając dwutlenku węgla;
- ⊗ badanie metodą tomografii komputerowej – metoda diagnostyczna pozwalająca na uzyskanie przekrojów badanej struktury wykorzystuje złożenie projekcji obiektu wykonanych z różnych kierunków do utworzenia obrazów przekrojowych (2D) i przestrzennych (3D); dzięki tomografii komputerowej uzyskuje się pełny obraz narządów miednicy, w tym również struktur anatomicznych niebędących wewnętrznymi narządami płciowymi kobiety;
- ⊗ obrazowanie MRI – ze względu na wysoki koszt, badanie to nie jest stosowane rutynowo podczas diagnostyki mięśniaków macicy. Ma ono jednakże zastosowanie przed zabiegiem embolizacji tętnic macicznych oraz po zabiegu, w celu monitorowania zmian wstecznych w obrębie mięśniaków.

---

### Wykonywane testy diagnostyczne:

- ⊗ **ocena menstruacji za pomocą kwestionariusza PBAC** (ang. *Pictorial Bleeding Assessment Chart* – obrazkowy kwestionariusz oceny krwawienia)

Kwestionariusz PBAC służy do samodzielnej oceny intensywności krwawienia menstruacyjnego przez chorą. Jest ona szeroko stosowana podczas leczenia krwotoków za pomocą leków takich jak desmopresyny czy kwas traneksamowy. Chore zostają wyposażone w materiały higieniczne, takie jak tampony oraz podpaski i są zobowiązane do kontrolowania ile sztuk dziennie zużyły oraz w jakim stopniu uległy one zabrudzeniu krwią. Zarówno w przypadku tamponu, jak i podpaski, lekkiemu zabrudzeniu krwią przypisuje się 1 punkt, natomiast umiarkowanemu zabrudzeniu krwią przypisuje się 5 punktów. Całkowitemu nasiąknięciu tamponu przypisuje się 10 punktów, natomiast całkowite nasiąknięcie podpaski ocenia się na 20 punktów. Małym i dużym skrzepom przyznaje się odpowiednio 1 lub 5 punktów. Wynik w kwestionariuszu PBAC jest bezpośrednio skorelowany z ilością krwi utraconej przez chorą i oblicza się go na podstawie sumy uzyskanych punktów. Krwotok menstruacyjny (ang. *menorrhagia*) jest definiowany, gdy wynik w kwestionariuszu PBAC jest  $\geq 100$  i oznacza utratę ponad 80 ml krwi. Chore są proszone o wypełnianie formularza PBAC codziennie [30].

- ⊗ **skrócona wersja kwestionariusza oceny bólu McGill**

W 1975 roku powstał kwestionariusz oceny bólu McGill, stworzony przez R. Melzacka. Jest to narzędzie służące do jakościowej oraz ilościowej oceny bólu, składające się z określających go przymiotników. Kwestionariusz umożliwia ilościową ocenę bólu klinicznego, co jest pomocne w diagnostyce. W 1987 roku powstała skrócona wersja kwestionariusza, która składa się z 15 przymiotników (11 pierwszych odnosi się do sensorycznego komponentu bólu, natomiast 4 ostatnie do aspektu afektywnego). Poszczególne przymiotniki ocenia się na 4-stopniowej skali (0 = w ogóle, 1 = trochę, 2 = umiarkowanie, 3 = bardzo). Wynik kwestionariusza otrzymuje się po dodaniu wartości wybranych przez chorego dla poszczególnych przymiotników w skali sensorycznej ( $S = x / 33$ ) oraz w skali efektywnej ( $A = y / 12$ ), a następnie otrzymuje się wynik całościowy ( $S + A = z / 45$ ). Skrócona wersja kwestionariusza zawiera także **ocenę Aktualnego Nasilenia Bólu PPI** (ang. *Present Pain Intensity*) oraz **wizualną skalę analogową VAS** (ang. *Visual Analog Scale*) [35].

---

---

## Monitorowanie przebiegu choroby

Przebieg choroby może być monitorowany w oparciu o okresowe kontrole objętości mięśniaków macicy, wykonywane przy wykorzystaniu przezpochwowego USG.

## 3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie u kobiet chorych na mięśniaki macicy jest zazwyczaj dobre. Jest to nowotwór łagodny, który nie zagraża życiu ani nie powoduje przerzutów do innych narządów. W badaniach dotyczących współistnienia mięśniaków i ciąży stwierdzono, że w 80% przypadków albo nie stwierdza się żadnych zmian wielkości mięśniaków, albo wręcz dochodzi do zmniejszenia ich rozmiarów. W niewielkiej liczbie obserwowanych przypadków doszło do wzrostu, jednakże nie przekroczył on 25% wielkości. Zmniejszenie liczby oraz rozmiarów mięśniaków następuje także w okresie pomenopauzalnym [25]. Na podstawie badań przeprowadzonych przez Peddada i wsp. [42] stwierdzono, że występują przypadki całkowitej samoistnej regresji mięśniaków macicy. Zaskakujący jest fakt, że w przypadku występowania wielu mięśniaków w macicy, każdy z nich rośnie w innym tempie, pomimo jednakowego środowiska hormonalnego. Nie można ponadto oszacować tempa przyrostu mięśniaka na podstawie jego wielkości.

Obserwuje się przypadki nawrotu mięśniaków macicy po ich usunięciu – dotyczą one około 27% przypadków w ciągu 10 lat od przeprowadzonej operacji wyluszczenia. Po wykonanej miomektomii wskaźnik nawrotów jest niższy (15%) u kobiet, które urodziły dziecko, niż u kobiet, które nie zaszły w ciążę (30%). Wskaźnik nawrotów jest niższy także u kobiet, u których stwierdzono mniej mięśniaków w trakcie operacji.

Bardzo rzadko dochodzi do zezłośliwienia mięśniaków i powstania mięsaków (*sarcoma*). Nowotwory te obserwuje się częściej u kobiet w wieku pomenopauzalnym i charakteryzują się one bolesnością i krwawieniami [44]. Dotychczas nie udało się zdefiniować co dokładnie oznacza szybki wzrost mięśniaka, jednakże w badaniach przeprowadzonych przez Parkera i Bereka stwierdzono, że panujący pogląd, iż szybki wzrost guza macicy świadczy o występowaniu mięsaków, jest nieuzasadniony. Do rozpoznania mięsaka doszło u 0,27% kobiet operowanych z powodu szybkiego wzrostu guza oraz u 0,23% kobiet, u których nie obserwowano dynamicznego wzrostu guza. Szybki wzrost guza macicy wg opinii amerykańskiego stowarzyszenia ginekologów i położników (ACOG, ang. *American College of*

---

---

*Obstetricians and Gynecologist*) wydanej w 2008 roku, nie może stanowić uzasadnienia dla odstąpienia od wykorzystania małoinwazyjnych metod terapii [42].

### Czynniki rokownicze

Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest przynależność do rasy czarnej. U czarnoskórych chorych zaobserwowano bowiem zdecydowanie większe nasilenie objawów klinicznych mięśniaków macicy. Analizowane mięśniaki były bardziej liczne i miały większą objętość, pojawiały się także w młodszym wieku niż u kobiet rasy kaukaskiej [33].

Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym może być także wysoki poziom hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*), który wpływa na rozwój istniejących mięśniaków [22]. Wykazano także związek pomiędzy mięśniakami macicy a zespołem policystycznych jajników, w szczególności u szczupłych kobiet. Do niekorzystnych czynników rokowniczych należy zaliczyć także oporność na insulinę oraz wzrost poziomu IGF-1 [61].

Postuluje się, że negatywnym czynnikiem prognostycznym jest stwierdzenie u chorych z mięśniakami macicy zwiększonej ekspresji COX-2 (ang. *cyclooxygenase 2* – cyklooksygenaza 2) oraz iNOS (ang. *induction nitric oxide synthase* – indukowalna syntaza tlenu azotu) w myometrium otaczającym mięśniaka. Zwiększona ekspresja powyższych czynników może wskazywać na ryzyko ponownego rozwoju mięśniaka oraz na ryzyko zezłośliwienia zmiany. Obserwuje się także zwiększone ryzyko pojawienia się nowych guzów macicy [39].

## 3.9. Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych z mięśniakami macicy przedstawiono w poniższych podrozdziałach (rozdziały 3.9.1, 3.9.2 oraz 3.9.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, opisano rekomendacje finansowe jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

---

### 3.9.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących przedoperacyjnego leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty opisujące standardy leczenia chorych z mięśniakami macicy, spośród nich wybrano dokumenty wiodących organizacji, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku, czyli po dopuszczeniu do obrotu octanu uliprystalu. Przedstawiono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w przedoperacyjnym leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja (kraj)	Rok wydania	Cel
SOGC <sup>9</sup> (Kanada)	2015a [75]	Leczenie chorych z mięśniakami macicy.
	2015b [76]	Leczenie chorych z mięśniakami macicy przy niewyjaśnionej niepłodności.
AAGL <sup>10</sup> (USA)	2012 [66]	Leczenie i diagnostyka chorych z podśluzówkowymi mięśniakami macicy.
CNGOF <sup>11</sup> (Francja)	2012 [68]	Leczenie chorych z mięśniakami macicy.

#### Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTG <sup>12</sup>	2012 [72]	Leczenie chorych z mięśniakami macicy z zastosowaniem selektywnych modulatorów receptora

<sup>9</sup> ang. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* – Kanadyjskie Towarzystwo Ginekologów i Położników

<sup>10</sup> ang. *American Association of Gynecologic Laparoscopist* – Amerykańskie Towarzystwo Ginekologii Laparoskopowej

<sup>11</sup> fr. *Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français* – Narodowe Kolegium Ginekologów i Położników Francuskich

<sup>12</sup> Polskie Towarzystwo Ginekologiczne



		progesteronowego (SPRM, ang. <i>selective progesterone receptor modulators</i> ).
PTMA <sup>13</sup>	2012 [73]	Leczenie farmakologiczne chorych z mięśniakami macicy.

Analiza wytycznych klinicznych wiodących organizacji, zarówno polskich jak i zagranicznych, wykazała, iż „złotym standardem” w leczeniu chorych z mięśniakami macicy jest leczenie operacyjne. Wybór odpowiedniego zabiegu chirurgicznego jest zależny od liczby, wielkości oraz rodzajów mięśniaków, a także od wieku oraz planów prokreacyjnych chorej. Najskuteczniejszą metodą leczenia mięśniaków macicy jest histerektomia, całkowita bądź częściowa, która jest jednocześnie zabiegiem bardzo inwazyjnym i niesie za sobą nieodwracalną utratę płodności. Spośród zabiegów mających na celu zachowanie płodności dużą rolę odgrywa miomektomia, resekcja histeroskopowa, resekcja niehisteroskopowa oraz embolizacja bądź okluzja tętnic macicznych. Zabiegi te są mniej inwazyjne niż histerektomia.

Leczenie operacyjne jest podstawowym elementem terapii w przypadku mięśniaków macicy, jednak odpowiednie przygotowanie do operacji jest bardzo istotne. Dlatego w leczeniu chorych z mięśniakami macicy bardzo ważną rolę spełnia leczenie farmakologiczne. Najważniejsze z perspektywy analizowanego wskazania jest leczenie farmakologiczne mające na celu przygotowanie chorej do zabiegu chirurgicznego poprzez zmniejszenie objętości mięśniaków oraz macicy, a także redukcję krwawienia. Odpowiednie przygotowanie farmakologiczne może ułatwić przeprowadzenie operacji, skrócić czas jej trwania oraz czas późniejszej hospitalizacji. Podczas leczenia przygotowującego do operacji zmniejszone są także najważniejsze objawy mięśniaków macicy, czyli ból i krwawienia. Przede wszystkim należy zaznaczyć, że leczenie farmakologiczne bardzo często ma kluczowe znaczenie w zachowaniu płodności chorej (poprzez możliwość przeprowadzenia mniej inwazyjnej operacji).

Jednymi z dotychczas zalecanych farmaceutyków, mających na celu przygotowanie chorej do operacji, były analogi GnRH. Umożliwiają one zmniejszenie objętości macicy, mięśniaków oraz objawów uciskowych. Zabieg chirurgiczny jest dzięki temu łatwiejszy i trwa krócej, skraca się także okres późniejszej hospitalizacji. Jednakże leczenie analogami GnRH wiąże się także z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak objawy subiektywne oraz następstwa kliniczne hipiestrogenizmu. Ponadto, efekty leczenia ustępują szybko po zakończeniu terapii.

<sup>13</sup> Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy

Ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa, analogi GnRH mają coraz mniejsze znaczenie w przygotowywaniu chorych do leczenia operacyjnego. Wiodące organizacje zalecają stosowanie w tym celu UPA, który jest selektywnym modulatorem receptora progesteronowego i może stanowić przełom w leczeniu mięśniaków macicy. UPA wykazuje skuteczność porównywalną do analogów GnRH, lecz w przeciwieństwie do nich charakteryzuje się długotrwałym efektem leczniczym oraz rzadko występującymi działaniami niepożądanymi. Podczas jego stosowania nie obserwuje się towarzyszących objawów subiektywnych oraz metabolicznych będących następstwem hipoestrogenizmu.

W wytycznych klinicznych zalecane są do stosowania także inne farmaceutyki, nie mające jednakże zastosowania w przygotowaniu chorych do operacji, ponieważ nie wpływają one na zmniejszenie objętości mięśniaków macicy. W leczeniu nieprawidłowych krwawień z macicy zaleca się hormonalne środki zawierające progestageny. U chorych z obfitymi krwawieniami, które deklarują ciężę w krótkiej perspektywie czasowej, i u których w związku z tym niemożliwe jest zastosowanie środków hormonalnych, możliwe jest zastosowanie terapii antyfibrynolitykiem – kwasem traneksamowym (jednakże jego skuteczność jest ograniczona). Kolejnym lekiem zalecanym w leczeniu mięśniaków macicy jest danazol, jednakże według klinicznych wytycznych nie powinien on być stosowany w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak wiarygodnych dowodów dotyczących jego skuteczności. Prawdopodobnie skuteczność danazolu jest mniejsza niż analogów GnRH, ma on ponadto gorszy profil bezpieczeństwa niż wspomniane analogi. Stosowanie danazolu wiąże się z występowaniem dokuczliwych i źle tolerowanych działań niepożądanych, takich jak wzrost masy ciała czy łojotok. Kolejną grupą leków są antagoniści GnRH – zmniejszają jedynie objętość macicy, nie wpływając na zmianę objętości mięśniaków. Lekami zalecanymi w uśmierzaniu bólu związanego z obecnością mięśniaków macicy są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Wszystkie wymienione powyżej farmaceutyki mogą być pomocne w leczeniu niektórych objawów mięśniaków macicy, jednakże nie stanowią one kompleksowego przygotowania chorych do operacji.

Podsumowując, wiodące organizacje polskie oraz zagraniczne zalecają stosowanie UPA w przedoperacyjnym leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Terapia za pomocą UPA wpływa na zmniejszenie objętości mięśniaków oraz macicy, przyczynia się do zniwelowania objawów uciskowych oraz zmniejszenia krwawienia. Ponadto, dzięki terapii UPA możliwe jest wykonanie mniej inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, co może mieć decydujący wpływ na zachowanie płodności kobiet. Wytyczne kliniczne wskazują także



---

analogi GnRH, które jednakże cechują się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, występowaniem działań niepożądanych co sprawia, że mają one marginalne znaczenie w przygotowywaniu chorych do leczenia operacyjnego.

Można więc wnioskować, że jedyną zalecaną terapią w opisywanym wskazaniu jest octan uliprystalu. Szczegółowe dane z wytycznych klinicznych dotyczące leczenia chorych z mięśniakami macicy, wraz z siłami dowodu oraz poziomami rekomendacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

---

**Tabela 5.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z mięśniakami macicy**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
PTG 2012	Analogi GnRH	<p>Przedoperacyjne zastosowanie analogów GnRH zmniejsza objętość macicy, mięśniaków oraz objawy uciskowe, przez co zabieg histerektomii jest łatwiejszy, trwa krócej, więcej kobiet może być zoperowanych drogą pochwową, a czas hospitalizacji jest krótszy. Po leczeniu farmakologicznym, zarówno w czasie histerektomii jak i miomektomii utrata krwi oceniana pooperacyjnym poziomem Hb (hemoglobiny) oraz hematokrytem jest mniejsza. Większy odsetek kobiet można zoperować z cięcia poprzecznego. Nie obserwuje się różnic w odsetku nawrotów mięśniaków oraz w płodności po usunięciu mięśniaków poprzedzonych kuracją analogami GnRH i bez tego leczenia. Negatywną konsekwencją tego leczenia są objawy subiektywne oraz następstwa kliniczne hipoestrogenizmu uniemożliwiające długie stosowanie leków.</p>	b/d	b/d
PTMA 2012		<p>Efektem klinicznym trwającej 3–6 miesięcy terapii analogami GnRH jest zmniejszenie objętości mięśniaków i macicy o ok. 50%. Dochodzi również do zmniejszenia objawów uciskowych, zlikwidowania obfitych krwawień oraz złagodzenia dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej. Niestety, efekty leczenia analogami GnRH bardzo szybko ustępują po przerwaniu terapii. Ze względu na istotne działania niepożądane i brak trwałego efektu leczenia, terapię analogami GnRH stosuje się przede wszystkim jako przygotowanie do operacyjnego usunięcia mięśniaków macicy, szczególnie w przypadkach głębokiej niedokrwistości przedoperacyjnej lub znacznie powiększonej macicy.</p>	<p>Stanowisko przedstawiono głównie na podstawie wyników badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą <i>Evidence Based Medicine</i></p>	b/d
AAGL 2012		<p>Przedoperacyjne zastosowanie analogów GnRH ułatwia proces leczenia niedokrwistości u kobiet, u których planowana jest operacja mięśniaków podśluzówkowych.</p>	b/d	A
		<p>Nie określono jednoznacznie wpływu analogów GnRH na skrócenie czasu operacji i ogólnosystemową wchłaniania środków rozszerzających naczynia krwionośne. Nie ustalono również jakie jest ryzyko niekompletnej resekcji mięśniaków podśluzówkowych.</p>	b/d	B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
CNGOF 2012		U chorych w wieku okołomenopauzalnym z mięśniakami podśluzówkowymi, którym towarzyszą nieprawidłowe krwawienia z macicy można rozważyć supresyjną terapię analogami GnRH lub inną farmakoterapię, które może być kontynuowane w sposób ciągły lub przerywany aż do menopauzy.	b/d	C
		Analogi GnRH mogą być zastosowane w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy (redukcją krwawienia oraz przywracają bliski normie poziom Hb przed operacją), jednak terapię nimi należy ograniczyć do krótkiego czasu (2-3 miesiące), ze względu na występujące działania niepożądane.	1	b/d
		Dodanie tibolonu do analogów GnRH nie znosi działania analogów GnRH zmniejszających objawy towarzyszące mięśniakom i w takim samym stopniu jak analogi GnRH zmniejsza ich objętość. Tibolon może ograniczyć działania niepożądane, które powszechnie występują podczas stosowania analogów GnRH.	1	b/d
		Terapia uzupełniająca (typu <i>addback</i> ) z udziałem estrogenów nieznacznie wpływa na zmniejszenie objętości mięśniaków niż przy zastosowaniu wyłącznie analogów GnRH.	3	b/d
		Dodatek raloksyfenu nie pogarsza korzyści z zastosowania analogów GnRH, jednak również nie zapobiega występowaniu uderzeń gorąca.	2	b/d
		Leuprorelina i tryptorelina są zalecane w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy z towarzyszącą niedokrwistością (Hb <8 g/dl) lub kiedy konieczne jest zmniejszenie objętości mięśniaków by ułatwić lub umożliwić operację endoskopową lub przezpochwową. Czas takiej przedoperacyjnej terapii ograniczony jest do 3 miesięcy.	b/d	A
SOGC 2015a		Analogi GnRH są skuteczne w leczeniu chorych, u których występują nieprawidłowe krwawienia z macicy towarzyszące mięśniakom macicy. Analogi GnRH są skuteczne w leczeniu chorych z mięśniakami macicy, u których występują objawy guza.	I	b/d
		Przedoperacyjne zastosowanie analogów GnRH należy rozważyć u chorych z niedokrwistością, ponieważ leki te skutecznie ją korygują.	I	A
PTG 2012	<b>SPRM</b>	Octan uliprystalu (UPA; ang. <i>ulipristal acetate</i> ) wykazuje porównywalny efekt terapeutyczny jak analogi GnRH. Podczas jego stosowania nie obserwuje się towarzyszących objawów subiektywnych oraz metabolicznych będących następstwem hipoestrogenizmu. UPA	b/d	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
		charakteryzuje się również długotrwałym efektem leczniczym oraz rzadko występującymi działaniami niepożądanymi.		
PTMA 2012		UPA może stanowić przełom w terapii mięśniaków macicy. Lekami z wyboru i jednocześnie złotym standardem w leczeniu mięśniaków macicy przestają być analogi GnRH, ponieważ UPA wykazuje porównywalną do nich skuteczność, a jednocześnie jest lepiej tolerowany podczas długiego stosowania (stosowanie doustne oraz korzystniejszy profil działań niepożądanych) i daje trwalszy efekt.	Stanowisko przedstawiono głównie na podstawie wyników badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą <i>Evidence Based Medicine</i>	b/d
CNGOF 2012		Stosowanie mifepristonu wiąże się ze zmniejszeniem objętości mięśniaków oraz redukcją objawów im towarzyszących. Należy uważać na możliwość rozrostu endometrium. Dobowa dawka wynosząca 5 mg daje podobne wyniki jak dawka 10 mg.	1	b/d
		Dobowa dawka mifepristonu wynosząca 5 mg może zmniejszyć ryzyko rozrostu endometrium.	2	b/d
		W celu leczenia mięśniaków brane są pod uwagę SPRM takie jak CP8947, onapryston, CDB 2914, uliprystal oraz asoprisnil.	b/d	b/d
SOGC 2015a		SPRM są skuteczne w leczeniu chorych, u których występują nieprawidłowe krwawienia z macicy towarzyszące mięśniakom macicy. SPRM są skuteczne w leczeniu chorych z mięśniakami macicy, u których występują objawy guza.	1	b/d
		Przedoperacyjne zastosowanie SPRM należy rozważyć u chorych z niedokrwistością, ponieważ leki te skutecznie ją korygują.	I	A
		U chorych, u których występuje ostre krwawienie z macicy towarzyszące mięśniakom macicy jako leczenie zachowawcze można rozważyć zastosowanie SPRM, jednak w niektórych przypadkach konieczna może okazać się histerektomia.	III	B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
PTMA 2012	Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM; ang. <i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i> )	Wpływ SERM na komórki mięśniaków gładkokomórkowych jest kontrowersyjny.	Stanowisko przedstawiono głównie na podstawie wyników badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą <i>Evidence Based Medicine</i>	b/d
PTMA 2012	Hormonalne środki zawierające progestageny	Nie przeprowadzono żadnych badań z randomizacją dotyczących stosowania LNG-IUD (wewnątrzmaciczny system uwalniania lewonorgestrelu; ang. <i>Levonorgestrel Intrauterine Device</i> ) w leczeniu kobiet z mięśniakami macicy. Większość dostępnych badań obserwacyjnych wskazuje na korzystny wpływ stosowania LNG-IUD u chorych z mięśniakami macicy i towarzyszącymi im obfitymi krwawieniami z macicy, polegający na znamiennej redukcji utraty krwi menstruacyjnej. Doniesienia dotyczące wpływu LNG-IUD na wielkość i wzrost mięśniaków są nieliczne, a ich wyniki są niejednoznaczne. Brak wiarygodnych dowodów na skuteczność dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej (DTA) w leczeniu mięśniaków macicy. Ze względu na nieliczne wyniki badań dotyczące wpływu HTZ (hormonalna terapia zastępcza) na rozwój mięśniaków, nie ma racjonalnych podstaw do jej zastosowania w leczeniu mięśniaków macicy.	Stanowisko przedstawiono głównie na podstawie wyników badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą <i>Evidence Based Medicine</i>	b/d
AAGL 2012		LNG-IUD może zmniejszać częstotliwość występowania mięśniaków podśluzówkowych.	b/d	B
AAGL 2012	Hormonalne środki zawierające progestageny, takie jak: złożone doustne tabletki antykoncepcyjne, LNG-IUD lub octan medroksyprogesteronu w formie depot mogą z powodzeniem być stosowane w leczeniu nieprawidłowych krwawień z macicy oraz zmniejszać tempo wzrostu mięśniaków podśluzówkowych.	b/d	B	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
CNGOF 2012		Progestageny nie mają zastosowania w terapii mięśniaków macicy, ale mogą być użyteczne przez krótki lub średni okres czasu w leczeniu nieprawidłowych krwawień z macicy towarzyszących mięśniakom.	b/d	C
		W terapii obfitych krwawień towarzyszących mięśniakom zalecane jest stosowanie progestagenów aplikowanych drogą wewnątrzmaciczną (LNG-IUD).	b/d	B
SOGC 2015a		LNG-IUD są skuteczne w leczeniu chorych, u których występują nieprawidłowe krwawienia z macicy towarzyszące mięśniakom macicy.	I	b/d
		Doustne środki antykoncepcyjne oraz progestyny są skuteczne w leczeniu chorych, u których występują nieprawidłowe krwawienia z macicy towarzyszące mięśniakom macicy.	II-2	b/d
		U chorych, u których występuje ostre krwawienie z macicy towarzyszące mięśniakom macicy jako leczenie zachowawcze można rozważyć zastosowanie estrogenów, jednak w niektórych przypadkach konieczna może okazać się histerektomia.	III	B
SOGC 2015b		Istnieje niewiele dowodów świadczących o słuszności zastosowania estrogenów lub LNG-IUD w celu zapobiegania wzrostom wewnątrzmacicznym po miomektomii histeroskopowej.	II-3	b/d
PTMA 2012	Antyfibrynolityki	Kwas traneksamowy (TA; ang. <i>tranexamic acid</i> ) polecany jest głównie u chorych z obfitymi krwawieniami menstruacyjnymi, które deklarują ciężę w krótkiej perspektywie czasowej, u których leczenie hormonalne jest przeciwwskazane lub nieakceptowane. Przeprowadzono nieliczne badania oceniające skuteczność TA w leczeniu obfitych krwawień menstruacyjnych towarzyszących mięśniakom, a w dostępnych publikacjach wykazano niespójne wyniki dotyczące leczenia nieprawidłowych krwawień z macicy u kobiet z mięśniakami macicy. Niewielka liczba badań została również przeprowadzona w celu wykazania skuteczności TA w redukcji krwawienia podczas zabiegu wyluszczenia mięśniaków macicy. Dożylnie podawanie leku istotnie zmniejsza krwawienie podczas zabiegu, skracając jednocześnie czas jego trwania. Wykazano jednak, że nie powoduje to zmniejszenia częstości pooperacyjnych transfuzji krwi. Nie wpływa również znacząco na poziom hemoglobiny i hematokrytu w okresie pooperacyjnym.	Stanowisko przedstawiono głównie na podstawie wyników badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą <i>Evidence Based Medicine</i>	b/d
CNGOF 2012		TA jest skuteczny w leczeniu obfitych krwawień menstruacyjnych towarzyszących mięśniakom macicy i może być stosowany w tym wskazaniu.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
SOGC 2015a		U chorych, u których występuje ostre krwawienie z macicy towarzyszące mięśniakom macicy jako leczenie zachowawcze można rozważyć zastosowanie antyfibrynolityków, jednak w niektórych przypadkach konieczna może okazać się histerektomia.	III	B
PTMA 2012	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą być przydatne w leczeniu idiopatycznych przypadków obfitych krwawień menstruacyjnych, jednak brakuje dowodów na ich skuteczność w terapii mięśniaków macicy.	Stanowisko przedstawiono głównie na podstawie wyników badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą <i>Evidence Based Medicine</i>	b/d
CNGOF 2012		NLPZ mogą być stosowane w celu leczenia objawów towarzyszących mięśniakom macicy.	b/d	B
		NLPZ redukują obfite krwawienia menstruacyjne, jednak w mniejszym stopniu niż TA, danazol lub LNG-IUD.	1	b/d
		NLPZ są skuteczne w uśmierzaniu bólu związanego z nekrobiozą mięśniaka.	2	b/d
PTMA 2012	Danazol	Brak wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności danazolu w leczeniu mięśniaków macicy. Szereg prac o mniejszej sile dowodowości sugeruje istnienie korzyści takiego leczenia w niektórych sytuacjach klinicznych. Danazol może być stosowany w celu przedłużenia efektu analogów GnRH bez typowych dla nich działań niepożądanych. Jednak danazol również wykazuje dokuczliwe i źle tolerowane przez chorych działania niepożądane (m.in. wzrost masy ciała, łojotok).	Stanowisko przedstawiono głównie na podstawie wyników badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą <i>Evidence Based Medicine</i>	b/d



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
CNGOF 2012		Danazol jest skuteczny w krótkotrwałym (<3 miesięcy) leczeniu objawów związanych z mięśniakami macicy, długotrwała (>6 miesięcy) skuteczność nie była oceniana w badaniach klinicznych. Prawdopodobnie jego skuteczność jest mniejsza niż skuteczność analogów GnRH i jest związana z gorszym profilem bezpieczeństwa.	2	b/d
		Danazol nie jest rekomendowany w terapii mięśniaków macicy ze względu na występujące podczas jego stosowania działania niepożądane oraz krótkotrwałą skuteczność.	b/d	C
SOGC 2015a		Danazol jest skuteczny w leczeniu chorych, u których występują nieprawidłowe krwawienia z macicy towarzyszące mięśniakom macicy.	II-2	b/d
CNGOF 2012	Antagoniści GnRH	Antagoniści GnRH zmniejszają objętość macicy, bez zmniejszania objętości mięśniaków (w 28. dniu). Pomimo, że nie poprawiają poziomu Hb, ich zastosowanie skutkuje zmniejszeniem obfitych krwawień menstruacyjnych/ bolesnego miesiączkowania.	2	b/d
		Nie należy rozważać zastosowania antagonistów GnRH w leczeniu mięśniaków macicy. Nie ma jednak przeciwwskazań do stosowania ich w celu wspomaganie rozrodu u chorych z mięśniakami macicy.	b/d	C
CNGOF 2012	Inhibitory aromatazy	Inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol i egzemestan) mogą działać skutecznie i szybko na objawy mięśniaków macicy oraz mogą zmniejszać ich objętość, jednak nie są obecnie wskazane w leczeniu mięśniaków macicy poza badaniami klinicznymi.	3	b/d
AAGL 2012	Leczenie operacyjne	Miomektomię niehisteroskopową (brzuszną) należy rozważyć u chorych planujących ciążę w przyszłości lub u chorych obecnie nieplodnych, gdy stwierdzono co najmniej 3 mięśniaki podśluzówkowe lub gdy miomektomia histeroskopowa mogłaby spowodować duże zniszczenia powierzchni endometrium.	b/d	B
		Miomektomia histeroskopowa z usunięciem całego mięśniaka skutecznie łagodzi obfite krwawienia menstruacyjne.	b/d	B
		Jeśli w celu złagodzenia obfitych krwawień miesięczkowych została przeprowadzona miomektomia histeroskopowa i zachowanie płodności w przyszłości nie jest priorytetem, jednoczesna ablacja endometrium może zmniejszyć ryzyko kolejnych operacji macicy.	b/d	B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
CNGOF 2012		Nie istnieje zwalidowana metoda leczenia farmakologicznego umożliwiająca całkowite usunięcie mięśniaków macicy.	1	b/d
		W przypadku mięśniaków objawiających się bólem lub krwawieniem, jedynym celem leczenia farmakologicznego jest redukcja objawów.	b/d	C
		W przypadku objawowych mięśniaków podśluzówkowych, leczeniem pierwszego rzutu są metody operacyjne, a nie wyłącznie leczenie farmakologiczne.	b/d	B
		U chorych nieleczonych z powodu niepłodności lub pragnących zachować płodność, z macicą o normalnej wielkości i podśluzówkowymi mięśniakami mniejszymi niż 4 cm, w większości uwypuklające się do jamy ciała, całkowita resekcja histeroskopowa tych mięśniaków skutecznie leczy obfite krwawienia menstruacyjne.	3	b/d
		W innych przypadkach wyniki nie są tak dobre, ale mogą ulec poprawie dzięki przedoperacyjnemu zastosowaniu analogów GnRH lub przez powtarzane resekcje.	4	b/d
		Całkowita resekcja histeroskopowa jest I linią leczenia dla objawowych podśluzówkowych mięśniaków typu 0, 1.	b/d	B
		Całkowita resekcja histeroskopowa jest I linią leczenia dla objawowych podśluzówkowych mięśniaków typu 2, o wielkości do 4 cm.	b/d	C
		Całkowitą resekcję histeroskopową można wykonać także przy mięśniakach o wielkości 4-6 cm. W przypadku niekompletnej pierwszej resekcji, zaleca się dwustopniową resekcję mięśniaków podśluzówkowych.	b/d	b/d
		Brak dowodów wskazujących na to, aby zastosowanie miomektomii (mięśniaków śródściennych lub podsurowicówkowych), przy braku niepłodności oraz objawów wpływało korzystnie na zajście w ciążę. Należy poinformować chorą o ryzyku i możliwych powikłaniach związanych z mięśniakami, mogących mieć wpływ na płodność i ciążę, również w przyszłości.	b/d	A
		Zarówno w miomektomii laparoskopowej, jak i drogą laparotomii współczynnik określający występowanie kolejnych ciąż jest podobny.	2	b/d
	W przypadku miomektomii drogą laparotomii utrata krwi jest większa, a czas hospitalizacji dłuższy.	1	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
SOGC 2015a		Zaleca się całkowitą histeroskopową resekcję mięśniaków podśluzówkowych macicy u niepłodnych chorych, niezależnie od tego czy stosują techniki wspomaganego rozrodu, aby umożliwić im zajście w ciążę w przyszłości. Histeroskopowa resekcja jest pierwszą linią leczenia chorych w wieku okołomenopauzalnym z objawowymi mięśniakami podśluzówkowymi lub chorych planujących ciążę w przyszłości.	b/d	B
		W przypadku chorych w wieku okołomenopauzalnym z mięśniakami śródściennymi lub podsurowicówkowymi o średnicy mniejszej niż 8 cm, zalecana jest miomektomia laparoskopowa pojedynczych mięśniaków.	b/d	C
		Miomektomia nie jest zalecana u ciężarnych, u których możliwe są powikłania związane z mięśniakami, za wyjątkiem chorych, u których wystąpiły takie powikłania podczas poprzedniej ciąży.	III	b/d
		Miomektomia jest wskazana u chorych pragnących zachować macicę lub płodność, ale niesie ze sobą ryzyko dalszych interwencji.	II-2	b/d
		Miomektomia histeroskopowa powinna być rozważona jako pierwsza linia zachowawczego leczenia operacyjnego w przypadku objawowych mięśniaków podśluzówkowych uszypułowanych.	II-3	A
		W celu zmniejszenia utraty krwi podczas miomektomii można rozważyć zastosowanie wazopresyny, bupiwakainy i epinefryny, mizoprostolu, okołoszyjkowej opaski uciskowej lub matrycy żelatynowo-trombinowej.	I	A
		U chorych, u których występuje ostre krwawienie z macicy towarzyszące mięśniakom macicy, jako leczenie zachowawcze można rozważyć zastosowanie tamponady cewnikiem Foleya, i/lub metod histeroskopowych, jednak w niektórych przypadkach konieczna może okazać się histerektomia.	III	B
		Histerektomia jest najbardziej skuteczną metodą leczenia objawowych mięśniaków macicy.	III	b/d
		Histerektomia wykonana w sposób najmniej inwazyjny, jako ostateczna metoda leczenia może być przeprowadzona u chorych z objawowymi mięśniakami macicy, u których nieistotne jest zachowanie płodności i/lub macicy, poinformowanych o alternatywnych metodach leczenia i ryzyku związanym z leczeniem.	II-2	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
SOGC 2015b		Istnieje niewiele dowodów świadczących o istotności zastosowania cewnika Foleya, estrogenów lub IUD w celu zapobiegania wzrostom wewnątrzmacicznym po miomektomii histeroskopowej. Embolizacja tętnic macicznych (UAE, ang. <i>uterine artery embolization</i> ) w porównaniu z miomektomią wiąże się z niższym współczynnikiem określającym występowanie kolejnych ciąż, częstszymi poronieniami i większą liczbą powikłań ciążowych.	II-3	b/d
		Metoda laparoskopowa oraz minilaparotomowa cechują się podobnym całkowitym współczynnikiem występowania ciąż wśród bezpłodnych chorych. Po zastosowaniu metody laparoskopowej rekonwalescencja przebiega szybciej, ból pooperacyjny jest słabszy i rzadziej występuje gorączka.	II-2	b/d
		Metoda histeroskopowa jest zalecana dla mięśniaków podśluzówkowych. Rozmiar mięśniaka powinien być mniejszy niż 5 cm. W przypadku większych mięśniaków, również można zastosować histeroskopię, jednak powtórzenie zabiegu często jest konieczne.	III	B
		Mięśniaki podśluzówkowe powinny zostać usunięte u chorych z nieznaną przyczyną niepłodności, w celu poprawy płodności.	II-2	A
		Usuwanie mięśniaków podsurowicówkowych nie jest zalecane (ponieważ nie ma to wpływu na płodność).	III	D
		Miomektomia nie jest zalecana u kobiet z mięśniakami śródściennymi (nienaruszone endometrium potwierdzone histeroskopowo) i nieznaną przyczyną niepłodności, niezależnie od wielkości mięśniaków.	II-2	D
		W przypadku braku alternatywnych metod leczenia u kobiet z mięśniakami śródściennymi (nienaruszone endometrium potwierdzone histeroskopowo) i nieznaną przyczyną niepłodności, niezależnie od wielkości mięśniaków, należy indywidualnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka jakie mogą wystąpić przy zastosowaniu miomektomii.	III	C
		W przypadku brzuszego usuwania mięśniaków, należy zastosować przednie nacięcie macicy w celu zminimalizowania tworzenia się zrostów pooperacyjnych.	II-2	A
		Zastosowanie miomektomii laparoskopowej może być ograniczone ze względu na problemy techniczne tej metody. Selekcja chorych powinna być zindywidualizowana, oparta na liczbie,	III	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji	
	Rodzaj terapii	Terapia			
		rozmiarze i lokalizacji mięśniaków macicy, a także na umiejętnościach osoby przeprowadzającej zabieg.			
AAGL 2012	Embolizacja i okluzja	Embolizacja oraz okluzja tętnic macicznych nie są odpowiednimi metodami leczenia chorych z podśluzówkowymi mięśniakami macicy obecnie bezpłodnych lub planujących ciążę w przyszłości.	b/d	C	
CNGOF 2012		UAE nie jest pierwszą linią leczenia chorych planujących ciążę w przyszłości.	b/d	C	
SOGC 2015a		UAE jest skuteczna u odpowiednio wyselekcjonowanych chorych.	II-3	b/d	
		Okluzja tętnic macicznych metodami chirurgicznymi lub embolizacyjnymi może być zastosowana u niektórych chorych z objawowymi mięśniakami macicy, pragnących zachować macicę. Chore wybierające jako metodę leczenia okluzję tętnic macicznych, należy poinformować o możliwym wpływie terapii na płodność i ciążę.	II-3	A	
		U chorych, u których występuje ostre krwawienie z macicy towarzyszące mięśniakom macicy można rozważyć zastosowanie UAE.	III	B	
SOGC 2015b		UAE w porównaniu z miomektomią wiąże się z niższym współczynnikiem określającym występowanie kolejnych ciąż, częstszymi poronieniami i większą liczbą powikłań ciążowych.	II-3	b/d	
		UAE może powodować zmniejszenie rezerwy jajnikowej, w szczególności u starszych chorych.	III	b/d	
		UAE nie jest zalecana do leczenia mięśniaków macicy u chorych planujących ciążę w przyszłości.	II-3	E	
AAGL 2012		Ablacja	Ablacja endometrium może być skuteczną terapią dla niektórych chorych z mięśniakami macicy typu 2 oraz obfitymi krwawieniami menstruacyjnymi, nie planujących ciąży w przyszłości.	b/d	A
			Ablacja mięśniaków macicy prądem o częstotliwości radiowej, krioterapia oraz niszczenie mięśniaków skoncentrowaną wiązką ultradźwięków sterowaną za pomocą rezonansu magnetycznego (MRg-FUS) nie są odpowiednimi metodami leczenia chorych z	b/d	C

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji
	Rodzaj terapii	Terapia		
		podśluzówkowymi mięśniakami macicy obecnie bezpłodnych lub planujących ciążę w przyszłości.		

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

**Wytyczne AAGL 2012:**

Siła dowodu:

I – dowody uzyskane na podstawie minimum jednego, właściwie zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego;

II – dowody uzyskane na podstawie badań nierandomizowanych:

II-1 – dowody uzyskane na podstawie poprawnie zaprojektowanych nierandomizowanych badań klinicznych;

II-2 – dowody uzyskane na podstawie poprawnie zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, najlepiej jeśli pochodzą z więcej niż jednego ośrodka badawczego;

II-3 – dowody uzyskane na podstawie wielokrotnych szeregów czasowych z/lub bez interwencji lub na podstawie szczególnych wyników z niekontrolowanych eksperymentów;

III – dowody uzyskane od szanowanych autorytetów, na podstawie praktyki klinicznej, badania opisowe lub raporty komisji ekspertów.

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja na podstawie dobrych i spójnych naukowo dowodów;

B – rekomendacja na podstawie ograniczonych i niespójnych naukowo dowodów;

C – rekomendacja głównie na podstawie opinii ekspertów/konsensusu.

**Wytyczne CNGOF 2012:**

Siła dowodu:

Poziom 1 – silne dowody uzyskane na podstawie randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz randomizowanych badań klinicznych;

Poziom 2 – słabsze dowody uzyskane na podstawie randomizowanych badań klinicznych, poprawnie zaprojektowanych nierandomizowanych badań z grupą kontrolną oraz badań kohortowych;

Poziom 3 – dowody uzyskane na podstawie badań kliniczno-kontrolnych;

Poziom 4 – dowody uzyskane na podstawie nierandomizowanych badań z grupą kontrolną obarczonych istotnych błędem systematycznym, badań retrospektywnych, badań przekrojowych, opisów serii przypadków.

Poziom rekomendacji:

A – przyjęty dowód naukowy;

B – domniemany dowód naukowy;

C – bazuje na niskim poziomie dowodów naukowych, głównie z poziomu 3 i 4.

---

**Wytyczne SOGC 2015a, 2015b:**

Siła dowodu dla stanowiska:

I – dowody uzyskane na podstawie minimum jednego, właściwie zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego;

II-1 – dowody uzyskane na podstawie poprawnie zaprojektowanych nierandomizowanych badań klinicznych;

II-2 – dowody uzyskane na podstawie poprawnie zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub kliniczno-kontrolnych, najlepiej jeśli pochodzą z więcej niż jednego ośrodka badawczego;

II-3 – dowody uzyskane z porównań pomiędzy różnymi czasowo grupami lub grupami pochodzącymi z różnych miejsc z/lub bez interwencji lub na podstawie szczególnych wyników z niekontrolowanych eksperymentów;

III – dowody uzyskane od szanowanych autorytetów, na podstawie praktyki klinicznej, badania opisowe lub raporty komisji ekspertów.

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja dotycząca zastosowania działań prewencyjnych oparta na silnych dowodach;

B – rekomendacja dotycząca zastosowania działań prewencyjnych oparta na wystarczających dowodach;

C – istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na wydanie pozytywnej/negatywnej rekomendacji dotyczącej zastosowania działań prewencyjnych, jednakże inne czynniki mogą mieć wpływ na proces decyzyjny;

D – wystarczające dowody, aby wydać negatywną rekomendację dotyczącą zastosowania działań prewencyjnych;

E – istnieją dobre dowody, aby wydać negatywną rekomendację dotyczącą zastosowania działań prewencyjnych;

L – niewystarczające dowody ilościowe/jakościowe, aby wydać rekomendację, jednakże inne czynniki mogą mieć wpływ na proces decyzyjny.

---



## 3.9.2. Rekomendacje dotyczące finansowania octanu uliprystalu

### 3.9.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych jedynie dla ocenianej interwencji (bez uwzględnienia rekomendacji dla technologii opcjonalnych) wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 6 rekomendacji.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Octan uliprystalu (Esmya®)	HAS <sup>14</sup>	2015 [70]
	AWMSG <sup>15</sup>	2013 [64]
Octan uliprystalu (Fibrisal®)	CADTH <sup>16</sup>	2013 [67]
Octan uliprystalu (Esmya®)	GMMMG <sup>17</sup>	2013 [69]
	SMC <sup>18</sup>	2013 [74]
	HAS	2012 [71]

Odnaleziono 6 dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania UPA w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Wszystkie rekomendacje były pozytywne.

Rada Przejrzystości HAS w 2012 roku wydała pozytywną rekomendację, zwracając uwagę na wysoki stosunek korzyści do działań niepożądanych podczas terapii UPA 5 mg/dobę, trwającej do 3. miesiący. Rekomendowano refundację na poziomie 65% ceny leku. W 2015 roku pozytywna rekomendacja została podtrzymana.

Organizacja AWMSG wydała rekomendację pozytywną dotyczącą stosowania 3-miesięcznej terapii UPA we wskazanej populacji. W analizie kosztów terapii brano pod uwagę porównanie

<sup>14</sup> HAS – fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

<sup>15</sup> AWMSG – ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych

<sup>16</sup> CADTH – ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych

<sup>17</sup> GMMMG – ang. *Greater Manchester Medicines Management Group* – brytyjska organizacja zrzeszająca specjalistów zajmujących się optymalizacją wyboru terapii w hrabstwie Greater Manchester

<sup>18</sup> SMC – ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

---

UPA z analogami GnRH i oszacowano, że stosowanie UPA jest tańsze o ok. 60 £ w przeliczeniu na 1 chorą. W większości przeprowadzonych analiz wrażliwości octan uliprystalu został uznany za tańszy niż jego komparatory.

W rekomendacji SMC na podstawie dostępnych dowodów stwierdzono, że stosowanie UPA przed operacją jest lepsze od placebo i nie gorsze od analogu GnRH w redukcji krwawień. Poza korzyściami terapeutycznymi wynikającymi ze stosowania UPA, przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała także, że całkowity koszt terapii 1 chorej za pomocą UPA jest niższy niż przy wykorzystaniu analogu GnRH.

GMMMG wydała pozytywną rekomendację, zaznaczając jednocześnie, że finansowanie leku Esmya® ze środków publicznych ma średni priorytet.

Pozytywna rekomendacja kanadyjskiej agencji CADTH dotyczy zastosowania octanu uliprystalu jako substancji czynnej w leku o nazwie Fibrystal®. Wymagane warunki zakładały, że czas trwania leczenia za pomocą UPA nie przekroczy 3 miesięcy, chore będą się znajdować pod kontrolą położnej lub ginekologa, a koszt leczenia będzie mniejszy w porównaniu z kosztem leczenia przy wykorzystaniu komparatorów. Wszystkie warunki zostały spełnione. Ponadto stwierdzono, że UPA jest skuteczniejszy niż placebo oraz tańszy i bardziej efektywny niż octan leuprolidu.

Podsumowując, wszystkie znalezione rekomendacje dotyczące stosowania UPA w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym są pozytywne i przedstawiają zarówno korzyści kliniczne, jak i ekonomiczne wynikające ze stosowania UPA. Szczegółowy opis zagranicznych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji (kraj)	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Octan uliprystalu (Esmya®)	HAS 2015 (Francja)	Pozytywna	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.	<p>Rzeczywista korzyść ze stosowania leku Esmya® w dawce 5 mg/dobę pozostaje wysoka dla pierwszego cyklu leczenia, trwającego maksymalnie 3 miesiące.</p> <p>Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności, Komisja jest zdania, że terapia lekiem Esmya® w dawce 5 mg nie powinna być refundowana w przypadku kolejnego 3-miesięcznego cyklu leczenia.</p> <p>Komisja podtrzymuje pozytywną opinię dotyczącą refundacji UPA 5 mg w analizowanym wskazaniu, z ograniczeniem do stosowania do 3 miesięcy.</p> <p>Jednocześnie Komisja wydała negatywną opinię dotyczącą stosowania i refundacji leku w przypadku leczenia przedoperacyjnego przekraczającego okres 3. miesiący.</p> <p>Ze względu na brak danych dotyczących stosowania UPA 5 mg dłużej niż 3 miesiące, Komisja ponawia swój wniosek o dodatkowe dane dotyczące okresów leczenia przekraczających 3 miesiące. Komisja podkreśla znaczenie badań <i>PGL11-020</i> (nieopublikowane retrospektywne badanie obserwacyjne w formie rejestru, <i>real world data</i> dotyczące zastosowania leku Esmya®) oraz <i>PREMYA</i> (trwające obserwacyjne prospektywne badanie dotyczące chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami mięśniaków macicy, leczonych lekiem Esmya®).</p>
Octan uliprystalu (Esmya®)	AWMSG 2013 (Wielka Brytania)	Pozytywna	Przedoperacyjne leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.	<p>Czas trwania leczenia jest ograniczony do 3 miesięcy.</p> <p>Jako technologię alternatywną wskazano leuprorelinę oraz goserelinę.</p> <p>Analiza porównawcza kosztów terapii UPA oraz najtańszego z analogów GnRH wykazała, że stosowanie UPA jest tańsze o 59,49 £ w przeliczeniu na 1 chorą.</p> <p>Wiarygodność analizy minimalizacji kosztów zależy od stopnia, w jakim octan uliprystalu jest uważany za równoważny pod względem skuteczności oraz bezpieczeństwa w stosunku do leczenia analogami GnRH. Bezpośrednie dane porównawcze są dostępne jedynie dla octanu uliprystalu oraz octanu leuproreliny, natomiast brak danych dla porównania z innymi analogami GnRH. Wykorzystano oszacowania stworzone w oparciu o opinię eksperta, co może wprowadzać pewien stopień niepewności. W większości analiz wrażliwości octan uliprystalu został uznany za tańszy niż jego komparatory.</p> <p>Oszacowano, że około 784 kobiety w Walii kwalifikują się do terapii octanem uliprystalu.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji (kraj)	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Octan uliprystalu (Fibristal®)	CADTH 2013 (Kanada)	Pozytywna	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.	<p>Uzyskanie pozytywnej rekomendacji wymagało spełnienia następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas trwania leczenia octanem uliprystalu nie powinien przekraczać 3 miesięcy;</li> <li>- chora musi znajdować się pod opieką położnej lub ginekologa;</li> <li>- koszty leczenia octanem uliprystalu nie powinny przekraczać kosztów leczenia jego komparatorem, jakim jest octan leuprolidu.</li> </ul> <p>W dwóch badaniach randomizowanych z podwójnie ślepą próbą UPA okazał się lepszy od placebo (<i>PEARL I</i>) i nie gorszy niż octan leuprolidu (<i>PEARL II</i>) w redukcji krwawienia menstruacyjnego podczas leczenia mięśniaków macicy. Ponadto, stosowanie UPA wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż stosowanie octanu leuprolidu. Dodatkowo koszt trzymiesięcznej terapii UPA (1 031 \$) jest mniejszy niż trzymiesięczna terapia octanem leuprolidu (1 042 \$).</p> <p>Producent przeprowadził analizę kosztów użyteczności (ang. <i>cost–utility analysis</i>, CUA) z perspektywy systemu opieki zdrowotnej, porównując UPA z octanem leuprolidu. Stwierdzono, że UPA jest tańszy i bardziej efektywny w leczeniu trwającym 90 dni.</p>
Octan uliprystalu (Esmya®)	GMMMG 2013 (Wielka Brytania)	Pozytywna	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.	<p>Octanu uliprystalu 5 mg (tabl.) powinien być przepisywany przez lekarza odpowiedzialnego za przeprowadzenie operacji lub zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia w ramach ponadpodstawowej opieki medycznej.</p> <p>Według ustalonych kryteriów finansowanie ze środków publicznych leku Esmya® ma średni priorytet.</p>
Octan uliprystalu (Esmya®)	SMC 2013 (Szkocja)	Pozytywna	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.	<p>Octan uliprystalu (5 mg) zastosowany przed operacją jest lepszy od placebo i nie gorszy od analogu GnRH w redukcji nadmiernego krwawienia u chorych z mięśniakami macicy. Czas leczenia za pomocą UPA jest ograniczony do 3 miesięcy.</p> <p>Wykonano analizę minimalizacji kosztów w odniesieniu do analogów GnRH.</p> <p>Oszacowano, że całkowity koszt terapii UPA 1 chorej (619 £) jest niższy niż całkowity koszt terapii przy wykorzystaniu analogu GnRH (682 £) w 3-4 miesięcznym horyzoncie czasowym.</p>
Octan uliprystalu (Esmya®)	HAS 2012 (Francja)	Pozytywna	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.	<p>Rada Przejrzystości HAS wskazuje na wysoki stosunek korzyści do działań niepożądanych podczas stosowania UPA 5 mg w podaniu doustnym (łac. <i>per os</i>, p.o.) (leczenie ograniczone do 3 miesięcy).</p> <p>Z perspektywy zdrowia publicznego we Francji leczenie mięśniaków macicy nie zostało uznane za priorytet. Za technologię alternatywną uznano analogi GnRH. W świetle</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji (kraj)	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>dostępnych danych, w szczególności badania typu <i>non-inferiority</i>, w którym porównano UPA z leuproreliną, nie spodziewano się, aby stosowanie UPA mogło lepiej wpłynąć na zachorowalność lub jakość życia chorych.</p> <p>Nie spodziewano się więc osiągnięcia korzyści zdrowotnych ze stosowania leku Esmya® w przedoperacyjnym leczeniu chorych w opisywanej populacji, jednakże okazało się, że rzeczywista korzyść ze stosowania UPA jest znacząca.</p> <p>Ostatecznie Rada Przejrzystości wydała więc pozytywną rekomendację dotyczącą wpisania UPA na listę leków refundowanych, z refundacją na poziomie 65% ceny leku.</p> <p>Ze względu na niepewność co do leczenia za pomocą UPA, szczególnie w odniesieniu do ryzyka stosowania terapii oraz leczenia przerywanego po upływie 3-miesięcznej terapii, Rada Przejrzystości zaleca wykonanie kolejnej oceny danych w przeciągu 5 lat.</p>

### 3.9.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>19</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 2 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Octan uliprystalu (Esmya®)	Rekomendacja Prezesa	2014 [62]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2014 [63]

Rekomendacja wydana przez AOTMiT była pozytywna warunkowo, tak jak stanowisko Rady Przejrzystości, na podstawie którego wydana została rekomendacja.

Zarówno w stanowisku Rady Przejrzystości, jak i w rekomendacji Prezesa Agencji stwierdzono, że UPA jest skuteczny w hamowaniu krwawień oraz w redukcji objętości mięśniaków macicy. Stosowanie UPA przynosi pożądany efekt terapeutyczny, działania niepożądane są rzadkie i nie występują objawy subiektywne ani metaboliczne, będące następstwem hipiestrogenizmu (tak jak ma to miejsce w przypadku stosowania leuproreliny). Rekomenduje się stosowanie terapii przed zabiegami chirurgicznymi w celu wyrównania niedokrwistości oraz aby umożliwić zastosowanie mniej inwazyjnych technik, takich jak np. laparoscopia, pozwalających oszczędzić macicę. Zaznaczono, że UPA podlega refundacji w większości państw Unii Europejskiej, w tym w 4 krajach o Produkcie Krajowym Brutto (PKB) podobnym do Polski. Jednocześnie wobec niepewności analizy ekonomicznej, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uważają za konieczne obniżenie kosztów terapii poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka. Zostało to uzasadnione tym, że nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej.

Należy jednak podkreślić, że badania *PEARL I* oraz *PEARL II* nie zostały zaprojektowane tak, by możliwa była wiarygodna ocena częstości oraz rodzaju wykonywanych operacji po zakończeniu leczenia UPA. Chore mogły przystąpić do operacji, jednak nie było to warunkiem uczestniczenia w badaniu. Opiniowana technologia medyczna ma zastosowanie w

<sup>19</sup> W tym również opinie oraz stanowiska

---

przygotowaniu chorych do operacji, kluczowymi punktami końcowymi, na podstawie których wydawanie opinii wydaje się właściwe są więc ocena krwawień oraz wielkości mięśniaków macicy. Te punkty końcowe mają największe znaczenie w kwalifikacji chorych do operacji.

Pomimo pozytywnej rekomendacji lek Esmya® nadal nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

---



**Tabela 7.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Octan uliprystalu (Esmya®)	Rekomendacja Prezesa, 2014	Pozytywna warunkowa	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40. roku życia	<p>Prezes Agencji uważa za konieczne obniżenie kosztów terapii poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Leczenie przedoperacyjne może stwarzać warunki do właściwego przygotowania pacjentki do zabiegu (wyrównanie niedokrwistości), jednak nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i placebo (PLC) w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej.</p> <p>Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy wskazuje, że stosowanie UPA w porównaniu z PLC skutkowało istotnie częstszym zahamowaniem krwawienia z macicy oraz znamienne większą redukcją objętości mięśniaków.</p> <p>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne podkreśla, że efektywności terapeutycznej stosowania UPA nie towarzyszą objawy subiektywne a przede wszystkim metaboliczne, będące następstwem hipostrogenizmu. Efekt leczniczy jest długotrwały, a działania niepożądane występują rzadko.</p> <p>UPA jest refundowany w większości (22) państw Unii Europejskiej, w tym w czterech krajach o podobnym do Polski PKB.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2014	Pozytywna warunkowa	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40. roku życia	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya® (uliprystalu acetate), tab. 5 mg w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentkom za odpłatnością ryczałtową. Wobec niepewności analizy ekonomicznej, Rada Przejrzystości uważa za konieczne obniżenie kosztów terapii, na przykład poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Dowody naukowe wskazują na skuteczność w likwidowaniu patologicznych krwawień z macicy oraz redukcję objętości guzów przy stosunkowo dobrej tolerancji leczenia. Stosowanie preparatu w przypadkach odroczonej operacji u kobiet poniżej 40. roku życia jest akceptowane przez wiele towarzystw naukowych krajowych i zagranicznych (w tym NICE<sup>20</sup>). Postępowanie takie stwarza warunki do właściwego przygotowania pacjentki do zabiegu (wyrównanie niedokrwistości) i</p>

<sup>20</sup> ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>umożliwia wdrożenie mniej inwazyjnych technik (laparoscopia) i procedur oszczędzających narząd (wyluszczenie zmian). UPA jest refundowany w większości (22) państw Unii Europejskiej w tym w czterech krajach o podobnym do Polski PKB.</p>

### 3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w leczeniu mięśniaków macicy. Wyniki badania zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 10.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów, ponieważ przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

---

## 4. Interwencja – octan uliprystalu

Opis octanu uliprystalu został opracowany na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* dla leku Esmya® [82].

Produkt leczniczy Esmya® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 lutego 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Gedeon Richter Plc. Esmya® dostępna jest w postaci tabletek zawierających 5 mg octanu uliprystalu.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) octan uliprystalu należy do grupy farmakoterapeutycznej: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, modulatory receptora progesteronowego; kod ATC: G 03 XB 02.

### 4.1. Działanie leku

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

#### Wpływ octanu uliprystalu na endometrium

Octan uliprystalu wywiera bezpośredni wpływ na endometrium. W przypadku rozpoczęcia leczenia podczas cyklu miesięczkowego przy dawce dobowej wynoszącej 5 mg u większości chorych (w tym chore 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 tzw. zmian endometrium związanych 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% chorych 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% chorych w wieku rozrodczym, u których występowały obfite miesiączki, nastąpił wzrost grubości endometrium powyżej 16 mm. U około 10–15% chorych leczonych za pomocą octanu uliprystalu endometrium może ulec pogrubieniu (>16 mm) podczas pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia. W przypadku powtarzanych cykli leczenia wzrost grubości endometrium był rzadziej obserwowany (u 4,9% chorych po drugim cyklu leczenia i 3,5% chorych po czwartym cyklu leczenia). Po zakończeniu leczenia pogrubienie to ustępuje, a miesiączka powraca. Jeśli pogrubienie endometrium utrzymuje się po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia lub przez okres powyżej 3 miesięcy od zakończenia cyklu leczenia, może zająć konieczność zbadania przyczyny w ramach standardowego postępowania klinicznego w celu wykluczenia innych chorób podstawowych.

### **Wpływ octanu uliprystalu na mięśniaki macicy**

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

### **Wpływ octanu uliprystalu na przysadkę mózgową**

Dawka dobową octanu uliprystalu wynosząca 5 mg powoduje u większości chorych zahamowanie owulacji, co warunkuje utrzymanie poziomu progesteronu o wartości około 0,3 ng/ml, oraz częściowy spadek poziomu hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) jednak poziom estradiolu w surowicy zostaje utrzymany w ramach środkowego okresu fazy pęcherzykowej cyklu i jest ono bliskie poziomowi występującemu u chorych otrzymujących placebo. Octan uliprystalu nie wpływa na poziom hormonu tyreotropowego (TSH, ang. *thyroid-stimulating hormone*), hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, ang. *adrenocorticotropic hormone*) i prolaktyny.

## **4.2. Zarejestrowane wskazanie**

Octan uliprystalu jest wskazany u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym:

- ⊗ w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy;

- ⊕ w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

### 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

W leczeniu stosuje się jedną tabletkę 5 mg przyjmowaną doustnie raz na dobę w czasie cykli leczenia trwających do 3 miesięcy każdy.

Leczenie powinno być rozpoczęte wyłącznie w przypadku wystąpienia miesiączki:

- ⊕ pierwszy cykl leczenia powinien rozpocząć się w pierwszym tygodniu miesiączki;
- ⊕ ponowne cykle leczenia należy rozpocząć możliwie jak najszybciej podczas pierwszego tygodnia drugiej miesiączki po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.

Jeżeli chora pominie dawkę, powinna jak najszybciej przyjąć octan uliprystalu. Jeżeli dawkę pominięto ponad 12 godzin temu, chora nie powinna przyjmować pominiętej dawki tylko wznowić zwykły schemat dawkowania.

#### Specjalne grupy chorych:

##### ⊕ Zaburzenie czynności nerek

Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki produktu leczniczego u chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na brak szczegółowych badań w tym zakresie nie zaleca się stosowania octanu uliprystalu u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, za wyjątkiem sytuacji ścisłego monitorowania chorej.

##### ⊕ Zaburzenie czynności wątroby

Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki produktu leczniczego u chorych z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Ze względu na brak szczegółowych badań w tym zakresie nie zaleca się stosowania octanu uliprystalu u chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, za wyjątkiem sytuacji ścisłego monitorowania chorej.

---

⊕ **Dzieci i młodzież**

Produkt leczniczy octan uliprystalu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu uliprystalu określono wyłącznie u kobiet w wieku 18 lat i powyżej.

**Sposób podawania:**

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

#### **4.4. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce**

Octan uliprystalu nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce [40].

### **5. Uzasadnienie wyboru komparatorów oraz analiza systemu refundacji**

Wytyczne kliniczne wiodących organizacji wyznaczających standardy leczenia chorych z mięśniakami macicy wskazują, iż „złotym standardem” w opisywanej populacji pozostaje leczenie operacyjne. Przygotowanie do operacji poprzez m.in. zmniejszenie objętości mięśniaków i objętości macicy (w konsekwencji także redukcję krwawień) może ułatwiać jej przeprowadzenie, skrócić czas wykonywania operacji oraz czas późniejszej hospitalizacji. Zastosowanie leczenia przygotowującego może umożliwić także wykonanie mniej inwazyjnej operacji. Z tego powodu uzupełnienie leczenia operacyjnego leczeniem farmakologicznym, które wpływa na wielkość mięśniaków (a także krwawienie) jest niezwykle istotne. W ramach leczenia farmakologicznego przygotowującego do operacji (zmniejszającego objętość mięśniaków i macicy) zalecany jest UPA (redukujący także krwawienie), który charakteryzuje się pożądanym efektem leczniczym oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. W wytycznych klinicznych wskazywane są także analogi GnRH. Jednak konsekwencją ich stosowania są objawy subiektywne oraz następstwa kliniczne hipostrogenizmu uniemożliwiające stosowanie tych leków. Z tego powodu ich stosowanie ogranicza się do wybranych przypadków. UPA wykazuje porównywalny efekt terapeutyczny jak analogi GnRH, podczas jego stosowania nie obserwuje się jednak towarzyszących objawów subiektywnych oraz metabolicznych będących następstwem hipostrogenizmu.

---



---

Z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa analogi GnRH mają marginalne znaczenie w przygotowywaniu chorych do leczenia operacyjnego, [REDACTED]

Pozostałe farmaceutyki wskazane w wytycznych klinicznych jako zalecane do zastosowania przez chore przed przystąpieniem do operacji mają na celu zmniejszenie krwawienia lub objawów bólowych, nie mają jednak zastosowania w przygotowaniu chorych do operacji, ponieważ nie wpływają na zmniejszenie objętości mięśniaków macicy. W związku z powyższym leki takie jak: hormonalne środki zawierające progestageny, antyfibrynolityki, NLPZ, danazol czy antagoniści GnRH nie będą rozważane jako potencjalne komparatory dla opiniowanej technologii medycznej.

W poniższej tabeli przeanalizowano sposób finansowania terapii wspomnianych w wytycznych klinicznych [40]. Żadna z przedstawianych poniżej substancji nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu, nie przedstawiano więc ich poziomu odpłatności.

---

**Tabela 8.**  
**Analiza systemu refundacji leków opisanych w wytycznych klinicznych**

Lek		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce		
Zalecane do stosowania w przygotowaniu do operacji mięśniaków macicy				
Finansowane w innym wskazaniu niż przygotowanie do operacji mięśniaków macicy.				
<p>Analogi GnRH</p>	<p>Leuprorelina, Goserelina, Tryptorelina</p>	<p><b>Leuprorelina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nowotwory złośliwe - rak prostaty, rak piersi i rak trzonu macicy;</li> <li>⊗ obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu (wskazanie pozarejestacyjne)</li> </ul>	<p><b>Goserelina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nowotwory złośliwe - rak piersi i rak trzonu macicy, rak prostaty, zahamowanie czynności przysadki u chorych w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu – refundacja do 3 cykli;</li> <li>⊗ obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu (wskazanie pozarejestacyjne)</li> </ul>	<p><b>Tryptorelina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nowotwory złośliwe - rak prostaty; dysensybilizacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnej owulacji u chorych w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu - refundacja do 3 cykli;</li> <li>⊗ obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu (wskazanie pozarejestacyjne)</li> </ul>

Lek		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Buserelina, Histrelina	<b>Obecnie wymienione substancje nie znajdują się na wykazie leków refundowanych w Polsce.</b>
<b>Zalecane do stosowania w celu zmniejszenia krwawień lub objawów bólowych</b>		
	Kwas traneksamowy	<p><b>Finansowany w innym wskazaniu niż przygotowanie do operacji mięśniaków macicy.</b></p> <p>Lek finansowany jest obecnie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ krwawienia spowodowane pierwotną, uogólnioną fibrynolizą;</li> <li>⊗ krwawienia związane ze stosowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym;</li> <li>⊗ krwawienia związane z miejscową fibrynolizą w przypadku krwawień z dróg rodnych spowodowanych zaburzeniami hormonalnymi, występujących wtórnie do urazów, zakażeń lub zmian zwyrodnieniowych macicy, krwawień z przewodu pokarmowego, krwiomoczu z dolnych dróg moczowych spowodowanego gruczolakami gruczołu krokowego, nowotworami złośliwymi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego, kamicą nerkową, krwawieniami z dróg moczowych po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego i układu moczowego, krwawień związanych z zabiegami chirurgicznymi otolaryngologicznymi (np. wycięcie migdałków) [13].</li> </ul>
		<b>Finansowane w innym wskazaniu niż przygotowanie do operacji mięśniaków macicy.</b>

Lek	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce			
<p>Hormonalne środki zawierające progestageny</p>	<p><b>Progesteron:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego progesteronu;</li> <li>⊗ wtórny brak miesiączki; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zespół napięcia przedmiesiączkowego;</li> </ul> </li> <li>⊗ czynnościowe krwawienia z dróg rodnych;</li> <li>⊗ niewydolność ciała żółtego; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ cykle bezowulacyjne;</li> </ul> </li> <li>⊗ wspomagająco w leczeniu bezpłodności np. w zapłodnieniu in vitro i innych technikach wspomaganego rozrodu;</li> <li>⊗ poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogennego progesteronu;</li> <li>⊗ zapobieganie rozrostom endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej).</li> <li>⊗ profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym (wskazanie pozarejestryjne) [18].</li> </ul>	<p><b>Estradiol+drospirenon, Estradiol+ dydrogesteron, Estradiol + lewonorgestrel, Estradiol + medroksyprogesteron: estradiol+noretysteron</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HTZ w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych stosowanych w zapobieganiu osteoporozie [7, 14, 17, 12, 6].</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Estradiol+norgestrel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HTZ w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych wywołanych niedoborem estrogenów w następstwie naturalnej menopauzy lub hipogonadyzmu, usunięcia narządu rodnego lub pierwotnej niedoczynności jajników u kobiet z zachowaną macicą; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kontrola nieregularnych cykli miesięczkowych;</li> <li>⊗ leczenie pierwotnego lub wtórnego braku miesiączki [9].</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Dienogest:</b> endometrioza</p>
<p>Danazol</p>	<p>Finansowany w innym wskazaniu niż przygotowanie do operacji mięśniaków macicy.</p>			

Lek	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce			
	<p>Lek finansowany jest obecnie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (leczenie objawów związanych z endometriozą i/lub zmniejszenie ognisk endometriozy; dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego). Ponadto lek jest finansowany także w małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie i w zespole mielodysplastycznym [10].</p>			
NLPZ	<b>Finansowane w innym wskazaniu niż przygotowanie do operacji mięśniaków macicy.</b>			
	<p><b>Diklofenak</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania;</li> <li>⊗ dyskopatia, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestacyjne) [11].</li> </ul>	<p><b>Ibuprofen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego (ból głowy, migreny, bóle zębów, bóle mięśniowe, stawowe i kostne, bóle po urazach, nerwobóle, bóle towarzyszące przeziębieniu i grypie);</li> <li>⊗ bolesne miesiączkowanie;</li> <li>⊗ stany gorączkowe różnego pochodzenia;</li> <li>⊗ objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów [15].</li> </ul>	<p><b>Ketoprofen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych schorzeń reumatycznych układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych;</li> <li>⊗ wskazania do podawania domięśniowego: reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle o umiarkowanym nasileniu</li> <li>⊗ wskazania do podawania dożylnego: bóle po zabiegach chirurgicznych;</li> <li>⊗ ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestacyjne) [16].</li> </ul>	<p><b>Meloksykam:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów;</li> <li>⊗ długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [19].</li> </ul>
	<p><b>Nabumeton</b></p>	<p><b>Naproxen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie reumatoidalnego</li> </ul>	<p><b>Nimesulid</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie ostrego bólu;</li> </ul>	

Lek	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce		
	choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów [20].	zapalenia stawów i innych chorób reumatycznych (choroby zwyrodnieniowej stawów, zeszywniającego zapalenia kręgosłupa, młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów); * leczenie ostrych zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, bolesnego miesiączkowania i ostrej dny moczanowej [8].	* pierwotne bolesne miesiączkowanie [21].
Antagoniści GnRH	<b>Finansowane w innym wskazaniu niż przygotowanie do operacji mięśniaków macicy.</b>		
	<b>Ganireliks</b> Zapobieganie przedwczesnej owulacji u chorych w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu – refundacja do 3 cykli	<b>Cetroreliks</b> Zapobieganie przedwczesnej owulacji u chorych w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu – refundacja do 3 cykli	

---

Z powyższej tabeli wynika, iż żadna terapia spośród analizowanych w wytycznych klinicznych nie jest w Polsce finansowana we wskazaniu analogicznym do wskazania UPA.

Dodatkowo, nie odnaleziono rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT świadczących o zasadności stosowania w leczeniu przygotowującym do operacji mięśniaków macicy jakiegokolwiek terapii poza UPA.

Powyższe fakty mogą nasuwać wniosek, że nie istnieje technologia opcjonalna dla opiniowanego leku. Argumentami przemawiającymi za takim wnioskiem są:

- ⊕ wytyczne kliniczne, wskazujące że UPA jest jedyną zalecaną technologią przygotowującą do operacji mięśniaków macicy;
- ⊕ brak rekomendacji finansowych dla technologii innych niż UPA stosowanych w przygotowywaniu do operacji mięśniaków macicy;

[REDACTED]

- ⊕ brak technologii finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu analogicznym do wskazania UPA.

AOTMiT [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [58] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku

---



---

braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Nie zidentyfikowano technologii opcjonalnej dla UPA (finansowanej lub niefinansowanej ze środków publicznych w Polsce). Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* porównanie należy więc przeprowadzić z naturalnym przebiegiem choroby. Należy jednak zaznaczyć, że podczas oczekiwania na operację mięśniaków macicy chore stosują leczenie mające na celu kontrolę objawów mięśniaków. Ostatecznie więc, naturalny przebieg choroby należy rozumieć jako brak leczenia przygotowującego do operacji.

Komparatorem dla octanu uliprystalu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest więc **naturalny przebieg choroby (NPCH), definiowany jako brak leczenia przygotowującego do operacji.**

## 5.1. Komparator – naturalny przebieg choroby

Obecnie w Polsce nie stosuje się powszechnie żadnej farmakoterapii przygotowującej do operacji mięśniaków macicy innej niż UPA. W niniejszej analizie komparator stanowi więc **naturalny przebieg choroby**, który należy rozumieć jako leczenie mające na celu tylko kontrolę najważniejszych objawów (brak leczenia przygotowującego do operacji).

Mięśniaki macicy, ze względu na uciążliwe objawy, mają negatywny wpływ na komfort życia chorych kobiet [54]. Bardzo obfite krwawienia menstruacyjne oraz silny ból sprawiają, że chore są często wykluczone z życia zawodowego, znacząco pogarsza się jakość ich życia, następuje ograniczenie kontaktów społecznych. Czasem okazuje się, że jedyną skuteczną metodą pozwalającą na rozwiązanie tych problemów jest operacyjne usunięcie mięśniaków. Dlatego też bardzo ważne jest odpowiednie przygotowanie chorej do operacji, poprzez leczenie farmakologiczne, umożliwiające zmniejszenie objętości mięśniaków, zmniejszenie objętości macicy oraz redukcję krwawień [75]. Dzięki temu przeprowadzenie operacji może być dużo łatwiejsze, skraca się czas jej wykonywania oraz czas późniejszej hospitalizacji. Zmniejszenie objętości mięśniaków umożliwia wykonanie operacji mniej inwazyjnych, co czasem jest jedyną możliwością, aby zachować płodność kobiety. Tymczasem aktualną praktykę kliniczną stanowi brak leczenia przygotowującego do operacji. Wielu chorym nie są podawane leki, mające na

---

celu zmniejszenie objętości mięśniaków macicy – stosowane jest jedynie leczenie doraźne, mające na celu zmniejszenie krwawienia oraz objawów bólowych. Lek Esmya® ze względu na brak refundacji nie jest zbyt często stosowany. Chore kobiety, które zostają zakwalifikowane do usunięcia mięśniaków macicy, oczekują w Polsce na operację średnio około 3. miesięcy, w trakcie których zdiagnozowane mięśniaki mogą dalej się powiększać, czyniąc operację coraz bardziej ryzykowną dla zdrowia kobiety oraz dla zachowania płodności. A zatem brak leczenia przygotowującego do operacji nie tylko nie przynosi korzyści, ale wręcz powoduje, że stan zdrowia chorej może ulec pogorszeniu, nim nadejdzie termin planowanej operacji.

Podsumowując, brak leczenia przygotowującego do operacji jest niekorzystny ze względu na to, że nie daje chorym kobietom szansy na przeprowadzenie mniej inwazyjnych bądź mniej skomplikowanych operacji, trwających krócej, a następnie wymagających krótszej hospitalizacji. Podczas operacji inwazyjnych wzrasta ryzyko utraty płodności. Chore nie są leczone w okresie pomiędzy diagnozą a zaplanowaną operacją, podaje się im jedynie leki przeciwbólowe oraz leki mające zahamować krwawienie, lecz objętość mięśniaków macicy w tym czasie może dalej wzrastać. Sytuacja chorych kobiet jest bardzo trudna, borykają się one z obawami dotyczącymi możliwości prokreacji oraz powrotu do zdrowia po operacji. Ponadto, muszą one stale przyjmować środki łagodzące silne objawy bólowe, co niekorzystnie wpływa na ogólny stan ich zdrowia.

## 6. Przegląd systematyczny

### 6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

---

Celem uzupełnienia dowodów naukowych odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej, na stronach internetowych EMA i FDA poszukiwano dodatkowych danych do badań włączonych do analizy w II etapie przeglądu.

Ponadto, szukano doniesień naukowych dotyczących ocenianej technologii medycznej w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: ADRReports, EMA, FDA oraz URPLW MiPB. Dane pochodzące z tych źródeł stanowiły uzupełnienie analizy bezpieczeństwa.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

## **6.2. Selekcja odnalezionych badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2 i 6.4.2.

## **6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne**

### **6.3.1. Strategia wyszukiwania**

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (ulipristal, Esmya®). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych

---

(zakładki inne niż CENTRAL<sup>21</sup>). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu – ti (ang. *title*) i ot (ang. *original title*), abstraktu – ab (ang. *abstract*) i słów kluczowych – kw (ang. *key word*), a także nazw handlowych produktu leczniczego – tn (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH<sup>22</sup>) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

### 6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>23</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

<sup>21</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych w ramach The Cochrane Library

<sup>22</sup> system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

<sup>23</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [24]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorosłe kobiety w wieku rozrodczym, u których stwierdzono umiarkowane lub ciężkie objawy mięśniaków macicy, kwalifikujące się do leczenia operacyjnego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. kobiety z rakiem macicy.
Interwencja	Octan uliprystalu p.o. w postaci tabletek w dawce 5 mg/dobę (1 cykl leczenia).	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Inne niż wymienione.

### 6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 882 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono w sumie 10 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Kalampokas 2015* [78] oraz *CADTH 2013* [77]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 6.6. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań (przeszukiwanie badań pierwotnych), gdyż od przeszukania baz w najnowszym z przeglądów upłynął ponad rok i dlatego przegląd ten może nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w żadnym z odnalezionych przeglądów systematycznych nie uwzględniano badań obserwacyjnych, które są istotne dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>24</sup> (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

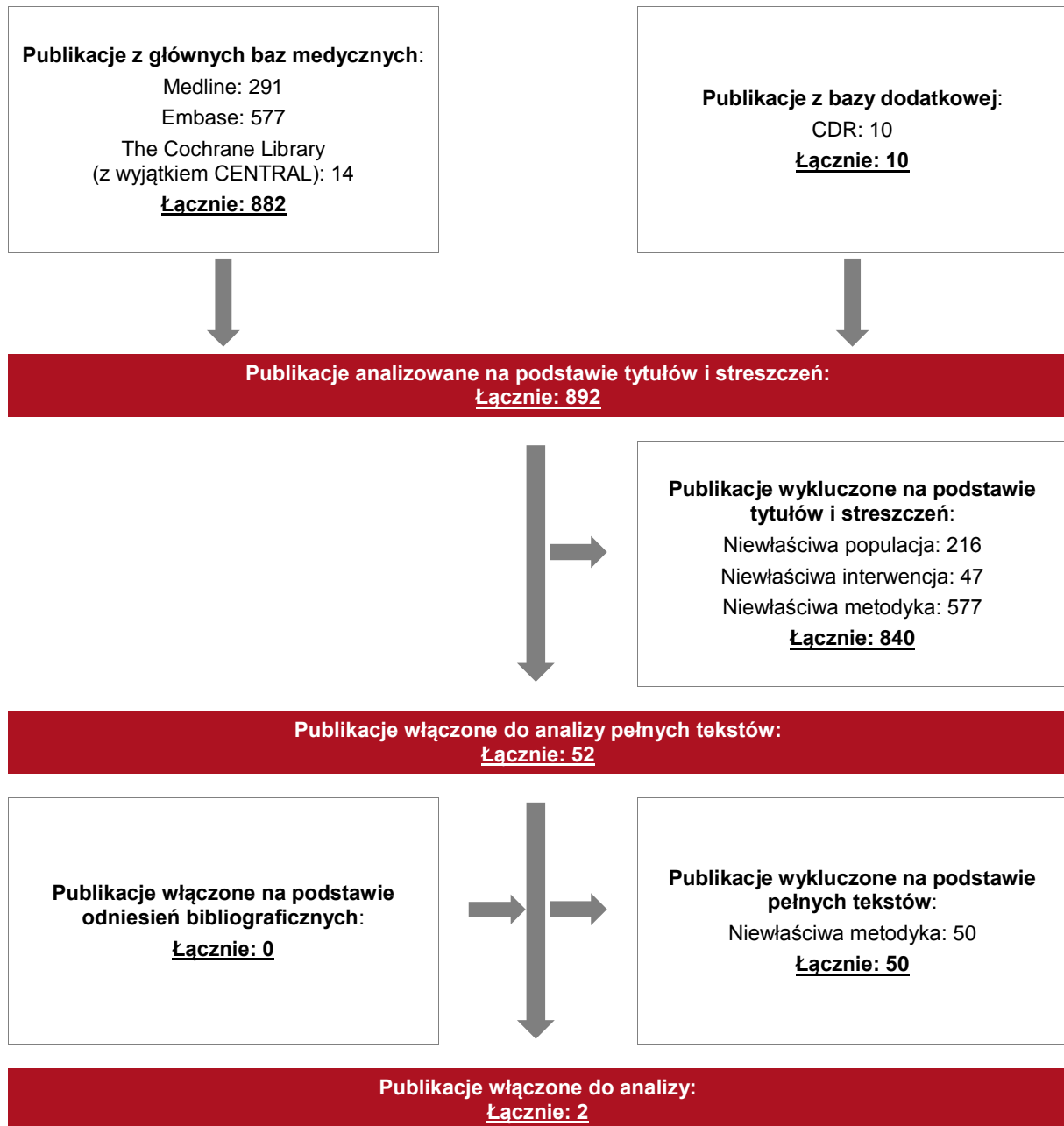
<sup>24</sup> ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.6.

---

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I**





---

## 6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach ADRReports, EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami mięśniaków macicy, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem, w przypadku braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednio. W sytuacji, w której nie będzie odnalezione badanie z grupą kontrolną (odpowiednio eksperymentalne lub obserwacyjne) do analizy włączane będą badania jednoramienne.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

---

## 6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), druga zawiera kryteria przeszukania baz w celu uzupełnienia wyników analizy skuteczności i/lub bezpieczeństwa, natomiast trzecia dotyczy przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

**Tabela 10.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośle kobiety w wieku rozrodczym, u których stwierdzono umiarkowane lub ciężkie objawy mięśniaków macicy, kwalifikujące się do leczenia operacyjnego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. kobiety z rakiem macicy.
<b>Interwencja</b>	Octan uliprystalu p.o. w postaci tabletek w dawce 5 mg/dobę (1 cykl leczenia).	Inna niż wymieniona.
<b>Komparator</b>	Naturalny przebieg choroby, definiowany jako brak leczenia przygotowującego do operacji (NPCH) <sup>25</sup> .	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania randomizowane z dowolną interwencją kontrolną, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego).	n/d

<sup>25</sup> w badaniu klinicznym taka grupa może przyjmować PLC

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Włączano m.in. następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia oraz zadowolenie chorych z leczenia;</li> <li>⊗ nasilenie bólu;</li> <li>⊗ krwawienie z macicy;</li> <li>⊗ ocena objętości macicy i mięśniaków, w tym ocena deformacji narządów;</li> <li>⊗ ocena parametrów morfologicznych;</li> <li>⊗ punkty końcowe związane z operacjami po zakończeniu leczenia UPA;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	n/d <sup>26</sup>
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	
	Przedłużenia badań z grupą kontrolną.	
	Badania przeprowadzone na co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną jak i badania jednoramienne).	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne <b>Komentarz:</b> Materiały konferencyjne włączano do analizy jedynie w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane do opublikowanego badania włączonego do analizy.	Abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych lub abstrakty konferencyjne nieprzedstawiające dodatkowych danych do badań włączonych do analizy.	
Bazy dodatkowe (EMA i FDA) – uzupełniające dane do wyników z badania włączonego do analizy		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	Jak w bazach głównych.	
Punkty końcowe	Dane uzupełniające do wyników z badań włączonych do analizy.	Niezgodne z założonymi.

<sup>26</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Uzupełniające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych do analizy. Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Inne niż wymienione.
<b>Bazy dodatkowe (wszystkie uwzględniane) – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 907 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 928 publikacji;
- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 33 publikacje;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji.

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane (RCT, ang. *randomized controlled trial*), podwójnie zaślepienie, w którym porównywano UPA 5 mg i UPA 10 mg względem NPCH – badanie *PEARL I*. Ramię, w którym chorzy przyjmowali UPA w dawce 10 mg nie było uwzględnione w analizie, ponieważ nie spełniło kryteriów włączenia. Dane do badania zaczerpnięto z:

- 
- ⊗ publikacji *Donnez 2012a* (główna publikacja) oraz z suplementu do tej publikacji [79];
  - ⊗ publikacji *Barlow 2014* (dodatkowa publikacja) [79];
  - ⊗ dokumentu przygotowanego przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) dla leku Esmya® (*EMA 2011*) [80].

Włączono także 1 badanie obserwacyjne, w którym porównano UPA 5 mg zastosowane przed miomektomią (MIOM) względem NPCH wraz z miomektomią. Dane do badania pochodzą z publikacji *Simone 2016* [82].

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono dodatkowymi danymi pochodzącymi z:

- ⊗ dokumentu przygotowanego przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dla leku Esmya® (*EMA 2011* – ten sam dokument, z którego zaczerpnięto dane do analizy badania *PEARL I*) [80];
- ⊗ *Charakterystyki Produktu Leczniczego Esmya® (ChPL Esmya® 2016)* [82];
- ⊗ Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR, ang. *European public assessment reports*) dotyczącego leku Esmya® (*EPAR Esmya® 2015*) [83];
- ⊗ strony internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports)* [85].

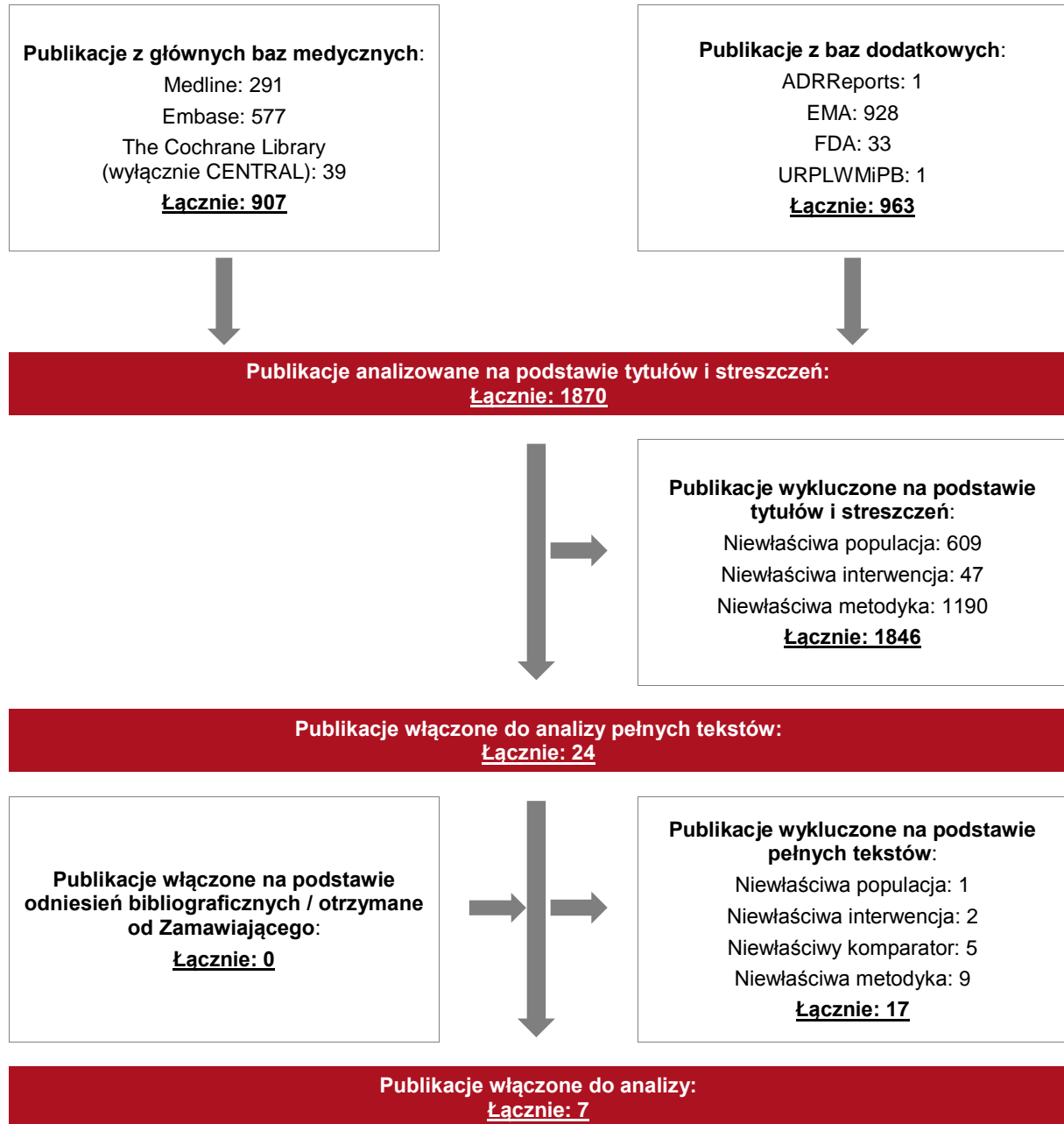
Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 5 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 4 badania trwające (2 nadal rekrutujące chore) i jedno badanie zamknięte przed rozpoczęciem rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 10.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej oraz pochodzące z innych źródeł wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.6.

---

**Rysunek 3.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



---

## 6.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [24]. W załączniku 10.7 (Tabela 61) przedstawiono opis kryteriów.

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [32], natomiast badanie obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [60]. W załączniku 10.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 62 i Tabela 63).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE<sup>27</sup> [28] (wzór skali znajduje się w załączniku 10.7, Tabela 64).

## 6.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Kalampokas 2015* oraz *CADTH 2013*.

Oba odnalezione przeglądy spełniają 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Przegląd *Kalampokas 2015* został zakwalifikowany do kategorii IA, a przegląd *CADTH 2013* do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania octanu uliprystalu w leczeniu objawowych mięśniaków macicy. W obu publikacjach znajdowało się między innymi badanie *PEARL I*, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wnioski płynące z przeglądu *Kalampokas 2015*, uwzględniającego badanie *PEARL I*, pozwalają stwierdzić, że wskutek stosowania terapii octanem uliprystalu odnotowano poprawę jakości życia chorych oraz zmniejszenie objętości mięśniaków macicy. 3-miesięczne

---

<sup>27</sup> ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

---



---

stosowanie UPA oceniono jako skuteczną i bezpieczną metodę leczenia mięśniaków macicy. Natomiast w przeglądzie *CADTH 2013* zwrócono uwagę m.in. na brak długoterminowych danych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania UPA powyżej 3 miesięcy. Podkreślono także brak predefiniowanych punktów końcowych dotyczących operacji, co może utrudniać właściwą ocenę miejsca UPA w terapii mięśniaków macicy, a także brak danych wykazujących przewagę UPA w porównaniu z placebo w jakości życia chorych na podstawie zwalidowanych testów (przewaga UPA nad PLC została wykazana jedynie na podstawie kwestionariusza sporządzonego przez sponsora badania).

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych oraz wnioski ich autorów przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania octanu uliprystalu u chorych na mięśniaki macicy**

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Kalampokas 2015 [78]</i>	5/5	Medline, CINAHL, PsycInfo, Embase, Cochrane Library (od 1 lutego 2013 r. do 1 lutego 2015 r.)	Ocena skuteczności octanu uliprystalu w leczeniu objawów mięśniaków macicy.	4 badania RCT: 3 porównujące UPA z placebo i 1 porównujące UPA z analogiem GnRH. Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: badanie <i>PEARL I</i> .	Wskutek stosowania terapii octanem uliprystalu odnotowano poprawę jakości życia chorych oraz zmniejszenie objętości mięśniaków macicy. Uznano, że krótkotrwałe (3-miesięczne) stosowanie UPA jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia mięśniaków macicy.
<i>CADTH 2013 [77]</i>	5/5	Medline, Embase, PubMed (4 czerwca 2013 r.) Wyszukiwarka Google oraz inne przeglądarki internetowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu 5 mg w leczeniu objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które kwalifikują się do interwencji chirurgicznej.	2 badania RCT: 1 porównujące UPA z placebo (badanie <i>PEARL I</i> ), a drugie porównujące UPA z leuproreliną (badanie <i>PEARL II</i> ). Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: badanie <i>PEARL I</i> .	Brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania UPA (powyżej 3. miesiący). Główne ograniczenia badań: brak chorych z Ameryki Północnej co mogłoby zwiększyć wiarygodność danych, brak określonych <i>a priori</i> punktów końcowych związanych z operacjami, co uniemożliwia pełną ocenę miejsca UPA w terapii, brak danych wykazujących przewagę UPA w porównaniu z placebo dla oceny jakości życia chorych za pomocą zwalidowanych testów (jakość życia została oceniona jako znaczący dla chorej punkt końcowy w tym przeglądzie).

---

## 6.7. Włączone badania pierwotne

### 6.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane podwójnie zaślepienie *PEARL I*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo UPA względem NPCH oraz 1 badanie retrospektywne, dwuramienne *Simone 2016*, na podstawie którego możliwa była ocena efektywności praktycznej stosowania terapii UPA po której wykonywano miomektomię w porównaniu z miomektomią poprzedzoną wyłącznie leczeniem objawowym.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *PEARL I* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA, natomiast badanie *Simone 2016* do kategorii IIID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji w przypadku badania randomizowanego oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Badanie retrospektywne oceniono z kolei w skali NOS, przyznając odpowiednio 4, 1 oraz 3 gwiazdki odpowiednio za dobór próby, porównywalność i ocenę punktów końcowych.

W obu badaniach uczestniczyły kobiety dorosłe w wieku rozrodczym. W badaniu *PEARL I* brały udział chore, u których zdiagnozowano występowanie co najmniej 1 mięśniaka macicy o średnicy  $\geq 3$  cm, ale nie większej niż 10 cm (według pomiaru w badaniu USG), z rozpoznaniem niedokrwistości spowodowanej występowaniem mięśniaka (poziom Hb  $\leq 10,2$  g/dl) i ze wskazaniem do wykonania histerektomii, miomektomii, embolizacji tętnic macicy bądź ablacji endometrium w czasie 13 – 14 tygodni od początkowej wizyty. W badaniu *Simone 2016* brały natomiast udział chore, u których wykonano histeroskopową resekcję pojedynczego mięśniaka macicy z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy, poronienia lub bezpłodności (grupa II w klasyfikacji STEPW).

Okres obserwacji w badaniu *PEARL I* wynosił 13 tygodni dla fazy zaślepionej badania (aktywne leczenie). Po zakończeniu leczenia u chorych nadal kwalifikujących się do operacji wykonano histerektomię, miomektomię, UAE lub ablację endometrium. Wszystkie chore poddano obserwacji w 17. tygodniu trwania badania. W ramach drugiej części badania (faza bez leczenia aktywnego) chore poddano obserwacji w 38. tygodniu trwania badania. W badaniu *Simone 2016* chore poddano obserwacji przez 13 tyg. w grupie UPA+MIOM lub w

---

---

czasie do wykonania operacji (grupa NPCH+MIOM). Po operacji chore obserwowano przez kolejne 13 tygodni.

W obu włączonych badaniach chorym w grupie badanej podawano octan uliprystalu w dawce 5 mg na dobę przez 13 tygodni (1 cykl leczenia). W grupie kontrolnej w badaniu randomizowanym chore otrzymywały w tym czasie placebo. W badaniu *PEARL I*, wszystkie chore mogły otrzymywać leczenie objawowe w postaci suplementacji preparatami żelaza, leków z grupy NLPZ czy też innych leków, które uznano za niezbędne w opiece nad chorą (z wyjątkiem określonych jako niedozwolone w protokole do badania, które mogły wchodzić w interakcję z UPA). W badaniu *Simone 2016* chore w grupie kontrolnej nie otrzymywały leczenia aktywnego przed operacją – kierowane były bezpośrednio na miomektomię.

Liczebność populacji w badaniu randomizowanym wynosiła 95 chorych w grupie badanej oraz 48 chorych w grupie kontrolnej, natomiast w przypadku badania obserwacyjnego włączono po 25 chorych w każdej z grup.

Badanie *PEARL I* prowadzono w 38 ośrodkach w 6 państwach i było sponsorowane przez PregLem. Z kolei badanie *Simone 2016* prowadzono w 2 ośrodkach we Włoszech, a w publikacji nie odnaleziono informacji na temat sponsora tego badania.

Szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 10.5).

---

**Tabela 12.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
PEARL I	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 5/5	do 13. tygodnia faza zaślepienia (aktywne leczenie), a następnie obserwacja po zakończeniu leczenia w 17. tygodniu oraz w 38. tygodniu badania	Doroste kobiety w wieku rozrodczym, u których zdiagnozowano występowanie $\geq 1$ mięśniaka macicy o średnicy $\geq 3$ cm, ale nie większej niż 10 cm (według pomiaru w badaniu USG), z rozpoznaniem niedokrwiistości spowodowanej występowaniem mięśniaka (poziom Hb $\leq 10,2$ g/dl) i ze wskazaniem do wykonania histerektomii, miomektomii, UAE bądź ablacji endometrium w czasie 13-14 tygodni od początkowej wizyty.	N=95 (grupa UPA) N=48 (grupa NPCH)	Octan uliprystalu 5 mg raz na dobę przez okres 13 tygodni (1 cykl leczenia).	1 tabletka placebo raz na dobę przez okres 13 tygodni (1 cykl).
						<b>Leczenie objawowe:</b> Zarówno chore z grupy badanej jak i z grupy kontrolnej otrzymywały dodatkowo suplementację żelazem w dawce 80 mg (1 tabletka; 256,3 mg siarczanu żelaza). Żelazo podawano 1x/dobę w czasie aktywnej fazy badania (do 13. tygodnia). Dodatkowo, zgodnie z decyzją badacza, żelazo mogło być zastosowane w czasie okresu kwalifikacji oraz okresu obserwacji. Dozwolone były także leki NLPZ (np. ibuprofen) do krótkiego stosowania w przypadku bólu menstruacyjnego oraz inne leki (z wyjątkiem wymienionych w protokole leków niedozwolonych), które uznano za niezbędne w opiece nad chorą, i które nie wchodziły w interakcję z lekiem badanym.	
Simone 2016	Retrospektywne, dwuramienne; IIID; podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***	13 tyg. w grupie UPA+MIOM lub w czasie do wykonania operacji (grupa NPCH+MIOM). Po operacji chore obserwowano	Doroste kobiety w wieku rozrodczym, u których wykonano histeroskopową resekcję pojedynczego mięśniaka macicy z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy, poronienia lub bezpłodności (grupa II w klasyfikacji STEPW).	N=25 (grupa UPA+MIOM) N=25 (grupa NPCH+MIOM)	Octan uliprystalu 5 mg raz na dobę przez okres 13 tygodni, a następnie kierowano chore na operację, która odbywała się w ostatnim tygodniu (po zakończeniu leczenia).	Brak leczenia aktywnego. Chore kierowano na operację, która odbywała się we wczesnej fazie folikularnej.
						Operacje wykonywano w znieczuleniu ogólnym. W obu badanych grupach przeprowadzono	

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			przez kolejne 13 tygodni.			histeroskopową miomektomię mięśniaków. Do rozciągania jamy macicy stosowano roztwór soli.	

## 6.7.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oceniane w badaniach włączonych do analizy. Z badania *PEARL I* uwzględniono w analizie wszystkie punkty końcowe. Dla części wyników przedstawiono różne miary np. mediana, średnia. Zdecydowano o przedstawieniu konsekwentnie w analizie jednego typu danych dla takich punktów końcowych (mediana). Dwa typy wyników tj. medianę i średnią przedstawiano jedynie w celu umożliwienia wykonania obliczeń stanowiących podstawę do wnioskowania o istotności statystycznej (IS) dla różnic między grupami. Przedstawiono dane dla najdłuższego okresu leczenia oraz dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (po zakończeniu leczenia). W przypadku badania *Simone 2016*, nie uwzględniono w analizie danych przedstawionych wyłącznie dla jednej z grup badanych.

W badaniu *PEARL I* jako pierwszorzędowe punkty końcowe przyjęto redukcję krwawienia z macicy i zmniejszenie objętości mięśniaków. Ocenę redukcji krwawień z macicy i zmianę całkowitej objętości mięśniaków macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania wykonano dla populacji mITT (zmodyfikowana populacja ITT<sup>28</sup>), a także dla populacji PP<sup>29</sup> (chore, które ukończyły stosowanie przydzielonej terapii bez znaczącego naruszenia protokołu). Przeprowadzono także ocenę w ramach analizy wrażliwości (włączono dane dla 4 chorych, dla których nie otrzymano danych dotyczących skuteczności w czasie trwania badania implementując wartości początkowe). W leczeniu chorych, u których występują mięśniaki macicy wpływ terapii na doświadczenia związane z krwawieniem tj. schemat krwawień i objętość utraconej krwi są ważne w określeniu satysfakcji chorej z leczenia. Najbardziej satysfakcjonującym efektem leczenia jest brak krwawień. Mięśniaki macicy negatywnie wpływają na jakość życia kobiet, głównie w następstwie nadmiernych krwawień menstruacyjnych, lub krwawień pozamenstruacyjnych, w wyniku których występuje niedokrwistość związana z niedoborem żelaza. Obecność mięśniaków może ponadto powodować dolegliwości bólowe.

---

<sup>28</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<sup>29</sup> ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

---

W badaniu *PEARL I* oceniano także punkty końcowe dotyczące wykonywania operacji i przeprowadzania transfuzji krwi. Należy jednak mieć na uwadze, iż badanie nie zostało zaprojektowane tak żeby wiarygodnie ocenić te punkty końcowe.

W badaniu *PEARL I* analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy);
- ⊗ nasilenie bólu (kwestionariusz SF-MPQ<sup>30</sup>, skala VAS, wskaźnik PPI);
- ⊗ krwawienie z macicy na podstawie kwestionariusza PBAC (redukcja krwawień, wtórny brak menstruacji, zmiana wyniku w kwestionariuszu PBAC, czynniki wpływające na krwawienia z macicy);
- ⊗ objętość mięśniaków macicy (zmiana objętości całkowitej, częstość występowania redukcji całkowitej objętości mięśniaków o  $\geq 25\%$ );
- ⊗ objętość macicy (zmiana objętości, częstość występowania zmniejszenia objętości macicy o  $\geq 25\%$ );
- ⊗ deformacja macicy;
- ⊗ wynik morfologii krwi (hematokryt, poziom Hb i ferrytyny);
- ⊗ operacje (częstość przeprowadzenia operacji, częstość odwoływania zaplanowanej operacji, częstość wykonywania mniej inwazyjnej operacji);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zgon, działania niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia, transfuzje krwi, ocena endometrium, parametry laboratoryjne, obecność torbieli, przywrócenie menstruacji).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *Simone 2016* była częstość wykonywania całkowitej resekcji mięśniaków macicy. Miomektomia histeroskopowa to operacja wykonywana z wyboru w leczeniu mięśniaków podśluzówkowych, ponieważ jest to metoda minimalnie inwazyjna i pozwala zachować integralność ściany macicy. Przed operacją należy dokonać oceny mięśniaków (rozmiar, liczba i umiejscowienie) na podstawie badania USG (lub diagnostycznej histeroskopii w niektórych przypadkach). Ocena przed operacją umożliwia

---

<sup>30</sup> ang. *Short Form McGill Pain Questionnaire* – skrócona wersja kwestionariusza McGill



chirurgom dobór metody leczenia zapewniającej chorym najlepsze rezultaty i pozwala przewidzieć szanse na całkowitą resekcję mięśniaków macicy w czasie pojedynczej operacji.

W badaniu *Simone 2016* ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ częstość wykonywania całkowitej resekcji mięśniaków;
- ⊗ częstość wykonywania kolejnej operacji;
- ⊗ czas wykonywania miomektomii;
- ⊗ objętość wprowadzonego płynu w czasie operacji;
- ⊗ objętość zaabsorbowanego płynu;
- ⊗ powikłania śródoperacyjne i perforacja macicy;
- ⊗ zadowolenie chorych z leczenia.

W ocenie skuteczności siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT<sup>31</sup> poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Przyjętą wartość graniczną 10 należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ została ona przyjęta na podstawie opinii i doświadczenia analityków.

W przypadku punktów końcowych dotyczących oceny endometrium z uwagi na brak jednoznacznie wskazanych wartości referencyjnych, do których należy się odnieść oraz z uwagi na brak dokładnie wskazanego momentu pomiaru grubości endometrium (faza cyklu), w badaniu *PEARL I* zdecydowano o obliczeniu parametru względnego ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) i parametru bezwzględnego RD (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) i określeniu istotności statystycznej dla różnic między grupami, lecz odstąpiono od określania wartości parametrów NNT lub NNH<sup>32</sup>. Na podstawie informacji pochodzących z *ChPL* przyjęto, iż nadrzędną jest ocena odwracalności zmian w endometrium nad oceną różnic między grupami.

---

<sup>31</sup> ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>32</sup> ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

---

---

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie włączonych do analizy punktów końcowych, ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej, odpowiednio w badaniu *PEARL I* (odnośnik do tabeli) oraz *Simone 2016* (odnośnik).

---

**Tabela 13.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania randomizowanego PEARL I**

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia	<p>Jakość życia chorych oceniano na podstawie kwestionariusza służącego do oceny dyskomfortu związanego z mięśniakami macicy. Wynik kwestionariusza mieścił się w zakresie od 0 do 28. W ramach kwestionariusza ocenie poddano 7 parametrów, w zakresie których często obserwuje się zmiany u kobiet, u których występują mięśniaki macicy tj. krwawienie, ciśnienie brzuszne, częstość oddawania moczu, codzienna aktywność, zmęczenie, nastrój i aktywność seksualna.</p> <p>Z powodu braku zwalidowanego kwestionariusza oceniającego jakość życia w opisywanej populacji, kwestionariusz ten został stworzony przez sponsora badania z wykorzystaniem pytań z innych zwalidowanych kwestionariuszy.</p>	Wyższy wynik oznacza dyskomfort o większym stopniu nasilenia.	<p>Dyskomfort związany z mięśniakami macicy jest punktem istotnym klinicznie.</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Według autorów badania zmniejszenie dyskomfortu odnotowanego w grupie badanej było istotne klinicznie.</p>
Nasilenie bólu	<p>Ból oceniano na podstawie kwestionariusza McGill (skrótowa wersja) – SF-MPQ . Wynik dla tego kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 45 punktów [35].</p> <p>Ból oceniano także na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS), dla której wynik mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów.</p> <p>Nasilenie bólu oceniono też na podstawie wskaźnika. Nasilenie bólu jest określane za pomocą 6 stopni: 0 – brak bólu, 1 – łagodny ból, 2 – ból powodujący dyskomfort, 3 – ból powodujący niepokój, 4 – straszny ból, 5 – ból rozdzierający.</p>	Wyższy wynik oznacza ból o większym stopniu nasilenia.	<p>Ból związany z występowaniem mięśniaków macicy jest punktem istotnym klinicznie.</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Według autorów badania zmniejszenie bólu odnotowane w grupie badanej było istotne klinicznie.</p>
Krwawienie z macicy	<p>Obrazkowy wykres PBAC jest obecnie standardową metodą stosowaną w celu obiektywnego oszacowania utraty krwi menstruacyjnej i diagnozowania krwotoku menstruacyjnego. Miesięczny wynik mieści się w zakresie od 0 (brak menstruacji) do ponad 500. W metodzie tej nadmierne krwawienie (HMB, ang <i>heavy menstrual bleeding</i>) definiowane jest jako wynik PBAC &gt;100 w pojedynczym cyklu menstruacyjnym. Odpowiada to utracie ponad 80 ml krwi. Wynik PBAC powyżej 400 odpowiada utracie około 300 ml krwi i zastosowaniu około 80 tamponów lub podpasek. Wynik</p>	<p>Wyższy wynik w PBAC oznacza większe krwawienie.</p> <p>Dla całego 3-miesięcznego okresu trwania badania poziom PBAC wynoszący 60 uznano za akceptowalną</p>	<p>Krwawienie z macicy jest głównym objawem występowania mięśniaków macicy. Należy więc uznać, iż jest to punkt istotny klinicznie. W badaniu redukcja krwawienia z macicy stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>PBAC dla 4 tygodniowego cyklu stanowi sumę codziennych wyników dla 28 dni.</p> <p>Chore zaznaczają w formularzu liczbę wykorzystanych podpasek i/lub tamponów wraz ze stopniem ich zaplamienia.</p> <p><b>Redukcja krwawienia z macicy</b>, definiowana jako wynik w PBAC nieprzekraczający wyniku dla zdrowej populacji tj. wynik poniżej 75.</p> <p><b>Wtórny brak menstruacji</b> to brak krwawienia potwierdzony wynikiem w PBAC dla 28 dni cyklu wynoszącym <math>\leq 2</math>. U chorych doświadczających nadmiernego krwawienia brak krwawienia może być uważany za optymalną odpowiedź na leczenie.</p> <p><b>Schemat krwawień oceniano zgodnie z klasyfikacją Belsey'a w czasie 90 dni</b>, zgodnie, z którą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak krwawienia oznacza brak epizodów krwawień w całym okresie referencyjnym;</li> <li>⊗ wydłużone krwawienia – epizody krwawienia/plamienia trwające powyżej 14 dni; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częste krwawienia – powyżej 5 epizodów krwawień/plamień;</li> </ul> </li> <li>⊗ nieczęste krwawienia – 1 lub 2 epizody krwawień/plamień; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nieregularne krwawienia – 3 do 5 epizodów krwawień/plamień i poniżej 3 przerwy w krwawieniu/plamieniu wynoszące co najmniej 14 dni;</li> </ul> </li> <li>⊗ regularne krwawienia – schemat regularnych krwawień inny niż zdefiniowany powyżej.</li> </ul>	<p>utrata krwi u kobiet doświadczających nadmiernych krwawień przed rozpoczęciem terapii.</p>	<p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>
<p><b>Całkowita objętość mięśniaków macicy</b></p>	<p>Zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy określona na podstawie badania MRI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Całkowita objętość mięśniaków macicy stanowiła sumę objętości pojedynczych mięśniaków.</p>	<p>Im mniejsza całkowita objętość mięśniaków tym bardziej skuteczne leczenie.</p>	<p>Zmniejszenie objętości mięśniaków macicy jest głównym wyznacznikiem skuteczności leczenia. Należy więc uznać, iż jest to punkt istotny klinicznie.</p> <p>Ocena objętości mięśniaków stanowiła w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy. Zmniejszenie objętości mięśniaków o co najmniej 25% względem</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			wartości początkowych uważane jest za zmianę istotną klinicznie.
Objętość macicy	<p>W badaniu określano wpływ terapii na zmianę objętości macicy. Określano także częstość występowania zmniejszenia objętości macicy o <math>\geq 25\%</math>.</p> <p>Całkowitą objętość macicy określano na podstawie badania MRI. Technikę tą wybrano, ponieważ badanie USG może być związane z większą niespójnością wyników między osobami oceniającymi [84].</p>	Im większa częstość występowania zmniejszenia objętości macicy tym skuteczniejsze leczenie.	Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmniejszenie objętości mięśniaków jest związane ze zmniejszeniem objętości macicy. Uznano zatem, iż jest to punkt końcowy istotny klinicznie, a zmniejszenie objętości macicy o $\geq 25\%$ jest istotne klinicznie.
Deformacja jamy macicy	W badaniu określano częstość występowania deformacji jamy macicy.	Im mniejsza częstość występowania deformacji tym większa skuteczność leczenia.	Mięśniaki rosnąc mogą powodować deformację jamy macicy. Zmniejszenie objętości mięśniaków jest punktem istotnym klinicznie, dlatego też częstość deformacji jamy macicy także powinna być rozważa jako punkt istotny klinicznie.
Wyniki morfologii krwi	<p>Ocena hematokrytu, poziomu hemoglobiny i ferrytyny służyła określeniu zmian w zakresie niedokrwistości (definiowanej poziomem Hb <math>\leq 10,2</math> g/dl lub niżej bez makrocytozy) związanej z obecnością mięśniaków macicy.</p> <p>Prawidłowe wartości u osób dorosłych powinny wynosić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ hematokryt 37-47%;</li> <li>⊗ hemoglobina 12,0 -16,0 g/dl (7,45 – 9,95 mmol/l);</li> <li>⊗ żelazo 40-145 <math>\mu</math>g/dl [57].</li> </ul>	Im hematokryt, poziom hemoglobiny i ferrytyny jest bliższy wartości referencyjnych tym skuteczniejsze leczenie.	Niedokrwistość związana z występowaniem silnych krwawień jest jednym z głównych objawów mięśniaków macicy, można więc przypuszczać, iż jest to punkt końcowy ściśle związany z istotnymi klinicznie punktami. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Według autorów badania zwiększenie poziomu hemoglobiny i hematokrytu w grupie badanej było istotne klinicznie.
Operacje	W badaniu <i>PEARL I</i> w ramach eksploracyjnych punktów końcowych określano wpływ leczenia na wykonanie mniej inwazyjnej operacji lub odwołanie operacji z powodu poprawy stanu zdrowia chorej po zakończeniu leczenia.	Im większa częstość zmiany operacji na mniej inwazyjną lub odwołania operacji	Zgodnie ze wskazaniem terapia UPA stosowana jest przed operacją. W opinii analityków, możliwość wykonania mniej

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		tym większa skuteczność leczenia.	inwazyjnej operacji niż pierwotnie planowano lub odwołanie operacji jest istotną klinicznie zmianą.
<b>Bezpieczeństwo</b>			
Zdarzenia i działania niepożądane	<p>Zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia definiowano jako zdarzenia, które wystąpiły w czasie lub po podaniu pierwszej dawki leku do ostatniej wizyty (17. tydzień).</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano do 38. tygodnia.</p> <p>Zdarzenia niepożądane występujące powyżej 4 tygodni po zakończeniu okresu leczenia odnotowywano, jeśli były one związane z protokołem badania, badanym lekiem lub dotyczyły one krwotoku w obrębie macicy.</p> <p>Zdarzenia niepożądane – niekorzystne lub niezamierzone objawy, oznaki lub schorzenia występujące przejściowo, które mogą (ale nie muszą) być związane z badanym produktem leczniczym.</p> <p>Zalicza się do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zdarzenia o podejrzanym związku z lekiem;</li> <li>⊗ inne doświadczenia medyczne, niezależnie od ich związku z badanym lekiem np. urazy, operacje, wypadki, rozszerzenie liczby objawów lub pozornie niepowiązanych schorzeń, istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, badaniach laboratoryjnych lub badaniach sprawności fizycznej;</li> <li>⊗ reakcje związane z przedawkowaniem, nadużyciem, nieprawidłowym użyciem, odstawieniem leku, reakcje nadwrażliwości, reakcje toksyczne.</li> </ul> <p>Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych zgodnie z protokołem definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ łagodny – chora jest świadoma wystąpienia zdarzenia, ale jest ono łatwo tolerowane;</li> <li>⊗ umiarkowany – chora doświadcza dyskomfortu wpływającego na jej poziom aktywności;</li> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia i działania niepożądane

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężki – znaczące upośledzenie funkcjonowania, chora nie jest zdolna do wykonywania codziennych czynności i/lub w związku ze zdarzeniem życie chorej jest zagrożone.</li> </ul> <p>Związek badanego leku z wystąpieniem działania/zdarzenia oceniano według następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ związane z lekiem (działania niepożądane): związek przyczynowy jest klinicznie/biologicznie prawdopodobny i potwierdza to sekwencja czasu pomiędzy wystąpieniem działania i podaniem leku;</li> <li>⊗ niezwiązane z lekiem (zdarzenia niepożądane): związek nie jest prawdopodobny; prawdopodobnie istnieje inna udokumentowana przyczyna.</li> </ul>		
Transfuzja krwi	<p>W badaniu <i>PEARL I</i> w ramach eksploracyjnych punktów końcowych określano częstość przeprowadzania transfuzji krwi.</p>	<p>Im mniejsza częstość wykonywania transfuzji krwi tym większe bezpieczeństwo leczenia.</p>	<p>Niedokrwistość związana z występowaniem silnych krwawień jest jednym z głównych objawów choroby u chorych, u których występują mięśniaki macicy. Konieczność wykonania transfuzji krwi przed operacją jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Ocena endometrium	<p>W badaniu grubość endometrium oceniano za pomocą badania MRI. Endometrium badano także za pomocą biopsji, w tym występowanie zmian w endometrium związanych z modulatorem receptora progesteronowego np. torbielowate zmiany gruczołowe. Określano także odwracalność tych zmian.</p> <p>Wszystkie próbki pobrane podczas biopsji były oceniane w centralnym laboratorium przez trzech niezależnych patologów. Brak jest jednoznacznych danych dla górnej granicy normy dla wartości grubości endometrium u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Jednak zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Radiologów przyjmuje się, iż grubość powyżej 16 mm może wskazywać na powstanie zmian patologicznych [84]</p>	<p>Zwiększenie grubości endometrium jest procesem niekorzystnym, dlatego też odwracalność zmian w obrębie endometrium jest zjawiskiem pożądanym.</p>	<p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Przyjmuje się, iż grubość endometrium powyżej 16 mm jest zmianą patologiczną. W opinii analityków odwracalność zmian endometrium i częstość występowania grubości endometrium powyżej 16 mm po zakończeniu terapii jest istotna klinicznie.</p>



Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Parametry laboratoryjne	<p><b>Poziom estradiolu</b> podczas stosowania UPA jest porównywalny z jego poziomem w środkowej części fazy folikularnej u kobiet przed menopauzą. Wzrost jego poziomu po zakończeniu leczenia UPA wskazuje na to, że funkcjonowanie jajników i rozwój pęcherzyków jajnikowych są wznowiane niezwłocznie w ciągu kilku tygodni po zakończeniu leczenia.</p> <p>Obniżenie poziomu estradiolu jest związane z wpływem na gęstość kości i uderzenia gorąca.</p> <p><b>Poziom kortykotropiny</b> jest wskaźnikiem działania antyglukokortykoidowego terapii [84].</p> <p><b>Poziom progesteronu</b> jest parametrem na podstawie, którego można określić czy u chorej zachodzi owulacja. Jako poziom wskazujący na owulację przyjmuje się wartość progesteronu wynoszącą ponad 5 ng/ml [84].</p> <p><b>Poziom prolaktyny</b> – jest to hormon wydzielany przez przysadkę mózgową. Do objawów hiperprolaktynemii należy: brak lub skąpe miesiączki, cykle bezowulacyjne, hirsutyzm czy trądzik [57]. Wartość prawidłowa dla poziomu prolaktyny mieści się w zakresie od 3 do 15 ng/ml [36]</p> <p><b>Poziom glukozy</b> – jest wskaźnikiem laboratoryjnym, na podstawie którego określa się występowanie zaburzenia metabolicznego – cukrzycy. Prawidłowy poziom glukozy na czczo wynosi 60-99 mg/dl (3,4-5,5 mmol/l) [57].</p> <p><b>Poziom cholesterolu</b> – jest to parametr, na podstawie którego określa się ryzyko rozwoju miażdżycy.</p> <p>Wartości prawidłowe wynoszą odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ cholesterol całkowity &lt;200 mg/dl (&lt;5,2 mmol/l);</li> <li>⊕ cholesterol LDL (ang. <i>low density lipoproteins</i>, lipoproteiny o niskiej gęstości) &lt;100 mg/dl (&lt;2,6 mmol/l). Lipoproteiny LDL odgrywają ważną rolę w rozwoju blaszki miażdżycowej.</li> <li>⊕ cholesterol HDL (ang. <i>high density lipoproteins</i>, lipoproteiny o wysokiej gęstości) – niski poziom przyjmuje się w przypadku wartości &lt;40 mg/dl (&lt;1,0 mmol/l) [57].</li> </ul>	<p>Im większa częstość występowania normalizacji parametrów tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Oceniane w badaniu parametry laboratoryjne w tym poziom estradiolu, progesteron, prolaktyny czy FSH są kluczowe w ocenie cyklu menstruacyjnego, w tym funkcjonowania jajników. Nie znaleziono informacji jakie zmiany należy uznać za istotne klinicznie. Uznano jednak, iż normalizacja ocenianych parametrów jest istotna klinicznie.</p>



Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><b>Poziom FSH</b> – folitropina (folikulostymulina) – stymuluje dojrzewanie pęcherzyków w jajniku.</p> <p>Przyjmuje się, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wartość FSH poniżej 3 mIU/ml sygnalizuje niewydolność przysadki;</li> <li>⊕ wartość FSH 9-12 mIU/ml oznacza obniżoną rezerwę jajnikową;</li> <li>⊕ wartość FSH 12-18 mIU/ml oznacza wyczerpującą się rezerwę jajnikową, stymulacja owulacji przy takim FSH jest trudna;</li> <li>⊕ wartość FSH &gt;18 mIU/ml stymulacja owulacji jest bardzo trudna, a często niemożliwa, prawdopodobieństwo ciąży jest bardzo małe [36].</li> </ul>		
Obecność torbieli	W badaniu określano częstość występowania torbieli jajnika $\geq 4$ cm. Obecność torbieli badano za pomocą USG, a jeśli wskazano nieprawidłowości w 13. tygodniu badania, także za pomocą MRI.	Im mniejsza częstość występowania torbieli tym większa skuteczność leczenia.	Obecność torbieli po zakończeniu terapii jest punktem istotnym klinicznie.
Przywrócenie menstruacji po zakończeniu leczenia	W badaniu określano częstość przywrócenia menstruacji u chorych, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium. Określano także czas do pierwszej menstruacji po zakończeniu leczenia.	Przywrócenie menstruacji po zakończeniu leczenia jest zjawiskiem pożądanym.	Przywrócenie menstruacji po zakończeniu leczenia jest punktem istotnym klinicznie.

**Tabela 14.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania obserwacyjnego *Simone 2016***

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Całkowita resekcja mięśniaków macicy	Całkowitą resekcję definiowano jako brak jakichkolwiek mięśniaków szczątkowych.	Im większa częstość wykonywania całkowitej resekcji tym większa skuteczność leczenia.	Arbitralnie za zmianę istotną klinicznie przyjęto odsetek chorych z całkowitą resekcją o 30% większy niż w grupie kontrolnej.
Kolejna operacja	Możliwość wykonania kolejnej operacji zaoferowano wszystkim chorym, u których występowała bezpłodność w wywiadzie oraz po pierwszej operacji odnotowano występowanie mięśniaków szczątkowych o średnicy wynoszącej $\geq 2$ cm.	Im mniejsza częstość wykonywania kolejnej operacji tym większa skuteczność leczenia (brak mięśniaków o średnicy wynoszącej $\geq 2$ cm).	Konieczność wykonania kolejnej operacji, a tym samym obecność mięśniaków o średnicy wynoszącej $\geq 2$ cm jest punktem istotnym klinicznie.
Czas wykonywania miomektomii	Czas od rozpoczęcia operacji do jego zakończenia.	Im krótszy czas wykonywania operacji tym większa skuteczność leczenia.	Czas wykonywania miomektomii zależy od liczby mięśniaków i możliwości ich całkowitej resekcji. Uznano zatem, iż stanowi on punkt istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Objętość wprowadzonego płynu	Objętość wprowadzonego płynu dokładnie mierzono w czasie operacji. Płyn podawany jest w celu rozszerzenia jamy macicy [38].	Im mniejsza objętość podawanego płynu tym mniejsze ryzyko zaabsorbowania płynu w czasie operacji.	Objętość wprowadzonego płynu wpływa na możliwość jego zaadsorbowania, a tym samym może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Uznano, iż punkt ten jest istotny klinicznie.
Objętość zaabsorbowanego płynu	Objętość zaabsorbowanego płynu obliczono odejmując objętość płynu zebranego od objętości płynu wprowadzonego w czasie operacji. Adsorpcja płynu jest zjawiskiem niekorzystnym [27].	Im mniejsza objętość zaabsorbowanego płynu tym większa skuteczność leczenia.	Adsorpcja płynu może zwieszać ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Uznano, iż punkt ten jest istotny klinicznie.
Powikłania śródoperacyjne (w tym perforacja macicy)	<p>Do powikłań śródoperacyjnych zakwalifikowano uszkodzenie szyjki macicy, uszkodzenie waginalne spowodowane zastosowaniem retraktora, nieprawidłowe miejsce wykonywania operacji – niewymagające leczenia (ominięcie jamy otrzewnej), znaczące krwawienie z macicy po operacji. W badaniu oceniano także częstość występowania rzadkiego powikłania, jakim jest perforacja macicy.</p> <p>Według danych literaturowych do powikłań związanych z miomektomią należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <u>powikłania śródoperacyjne:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ uszkodzenie surowicówki jelita – 0,9%,</li> <li>⊗ uszkodzenie krezki jelita cienkiego – 0,3%,</li> <li>⊗ krwawienie z tętnicy nabrzusznej – 0,3%,</li> </ul> </li> </ul>	Im mniejsza częstość powikłań tym większa skuteczność leczenia.	Wystąpienie powikłań pooperacyjnych jest istotne klinicznie.

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odma podskórna – 0,3%</li> <li>b) <u>powikłania pooperacyjne:</u></li> <li>⊗ infekcje dróg moczowych – 2,3%,</li> <li>⊗ infekcje rany powłok – 1,7%,</li> <li>⊗ parastezje kończyn dolnych – 0,6%,</li> <li>⊗ konieczność transfuzji krwi – 0,28%,</li> <li>⊗ krwiak w łoży po mięśniaku – 0,28% [56].</li> </ul>		
<p>Zadowolenie chorych z leczenia</p>	<p>Zadowolenie chorych z leczenia oceniono na podstawie 5-punktowej skali Likert'a (od bardzo niezadowolona do bardzo usatysfakcjonowana). Ocenę wykonano jedynie u chorych, u których występowało nieprawidłowe krwawienie z macicy przed operacją. Za zadowolenie z leczenia przyjęto uzyskanie odpowiedzi: usatysfakcjonowana i bardzo usatysfakcjonowana.</p>	<p>Im większe zadowolenie chorych z leczenia tym większa skuteczność leczenia (mniej objawów choroby odczuwalnych dla chorej).</p>	<p>Zadowolenie chorych z leczenia zależy od wpływu terapii na objawy choroby m.in. krwawienie z macicy. Satysfakcja z leczenia jest związana z poprawą jakości życia chorych. Jest to więc punkt istotny klinicznie.</p>

### 6.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania UPA względem NPCH oceniono według zaleceń GRADE [28].

Jakość opublikowanych danych uznano za:

- ⊗ wysoką – w przypadku badania *PEARL 1* (podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne);
- ⊗ niską – w przypadku badania *Simone 2016* (obserwacyjne badanie z grupą kontrolną).

Nie zidentyfikowano poważnych ograniczeń, które mogłyby wpłynąć na obniżenie jakości danych pochodzących z ww. badań.

Jedynie w przypadku wyników przedstawionych w badaniu *PEARL 1* dla podgrup chorych innych niż chore, u których wykonano lub nie wykonano operacji po zakończeniu terapii (np. chore z bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu), jakość danych obniżono do średniej. Badanie nie zostało bowiem zaprojektowane tak, by wydzielać inne podgrupy chorych. Jakość danych obniżono także w przypadku, gdy wyniki zostały odczytane z wykresu (m.in. częstość występowania wtórnego braku miesiączki w 13. tygodniu trwania badania), ponieważ mogą być one obarczone błędem. Jakość danych została obniżona również w przypadku eksploracyjnych punktów końcowych (punkty końcowe dotyczące operacji oraz transfuzji krwi), ponieważ badanie nie zostało zaprojektowane tak, by możliwe było wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ są one istotne dla chorej oraz kluczowe we wnioskowaniu na temat zasadności stosowania opiniowanej technologii medycznej.

## 6.1. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr OR i RD wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze

---

względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. grubość endometrium) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH**. Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). Brak istotności statystycznej dla różnicy średnich stwierdzano także, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

W badaniu *PEARL I* dla części wyników autorzy publikacji nie obliczali różnicy między grupami. Uzasadnienie takiego postępowania podano jedynie w przypadku oceny skuteczności w 38. tygodniu trwania badania u chorych, u których nie wykonano operacji w czasie trwania badania. Chociaż uzasadnienie to nie jest wystarczające, ponieważ wskazano tylko, iż w tym przypadku analiza statystyczna nie mogła być miarodajna. W pozostałych przypadkach autorzy badania nie wskazali uzasadnienia dla braku obliczeń dla różnic między grupami. Autorzy raportu zdecydowali, więc o przedstawieniu tych wyników i obliczeniu różnicy wyników (np. median) między grupą badaną i kontrolną, lecz bez wskazywania istotności statystycznej dla tej różnicy.

Dla części wyników w badaniu *PEARL I* przedstawiono różne miary np. medianę, średnią. Zdecydowano o przedstawieniu konsekwentnie w analizie jednego typu danych dla takich punktów końcowych (mediana). Dwa typy wyników tj. medianę i średnią przedstawiano jedynie w celu umożliwienia wykonania obliczeń stanowiących podstawę do wnioskowania o istotności statystycznej dla różnic między grupami.

---

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 15.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. redukcja krwawień z macicy), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na przewagę interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie redukcji krwawień z macicy (PBAC <75 pkt), parametr OR wyniósł 46,58 (95% CI: 16,72; 129,80), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych octanem uliprystalu jest prawie 47 krotnie większa niż ta szansa w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,73 (95% CI: 0,60; 0,85), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 73% większe w grupie UPA niż w grupie NPCH. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

---

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza, że należy poddać 2 chore leczeniu octanem uliprystalu w porównaniu do braku leczenia przedoperacyjnego, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek redukcji krwawień z macicy (PBAC <75 pkt) w czasie do 13 tyg. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. występowanie częstego krwawienia/plamienia) wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy kontrolnej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania częstego krwawienia/plamienia ogółem w czasie 13 tygodni parametr OR wyniósł 4,93 (95% CI: 1,19; 20,48), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest niemal 5 krotnie wyższa niż w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,09 (95% CI: 0,03; 0,16), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 9% wyższe w grupie leczonej UPA niż w grupie NPCH. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 11 (95% CI: 6; 33), co oznacza, że należy poddać 11 chorych leczeniu UPA, aby zaobserwować wystąpienia jednego dodatkowego przypadku częstego krwawienia/plamienia w czasie 13 tygodni. Wartość ta świadczy o niskiej sile interwencji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Przykładowo, dla różnicy średnich między grupami w grubości endometrium odnotowano wynik 0,45 (95% CI: -1,12; 2,02), co oznacza, że w 13. tygodniu badania grubość endometrium

---



---

w grupie badanej była o 0,45 mm większa niż ta grubość w grupie kontrolnej. Wartości przedziału ufności świadczą o braku istotnej statystycznie różnicy między grupami.

## 6.2. Ocena skuteczności UPA względem NPCH

Skuteczność octanu uliprystalu w porównaniu z brakiem leczenia przed operacją została oceniona na podstawie badania *PEARL I* (publikacja *Donnez 2012a*, publikacja *Barlow 2014* i publikacji *EMA 2011*).

Okres obserwacji w badaniu *PEARL I* wynosił 13 tygodni dla fazy zaślepionej badania (aktywne leczenie). Po zakończeniu leczenia u chorych nadal kwalifikujących się do operacji wykonano histerektomię, miomektomię, UAE lub ablację endometrium. Wszystkie chore poddano obserwacji w 17. tygodniu trwania badania. W ramach części drugiej badania (faza bez leczenia aktywnego) chore poddano obserwacji w 38. tygodniu trwania badania.

**Dla uproszczenia grupę badaną i kontrolną w badaniu nazywano odpowiednio UPA i NPCH, należy jednak pamiętać, że chore w grupie kontrolnej otrzymywały w celu zaślepienia PLC. Ponadto, w obu grupach chore mogły otrzymywać określone w protokole leczenie objawowe.**

W publikacji *Donnez 2012a* dla części wyników autorzy publikacji nie obliczali różnicy między grupami. Uzasadnienie takiego postępowania podano jedynie w przypadku oceny skuteczności w 38. tygodniu trwania badania u chorych, u których nie wykonano operacji w czasie trwania badania. Wskazano, iż w tym przypadku analiza statystyczna nie mogła być miarodajna. W pozostałych przypadkach autorzy badania nie wskazali uzasadnienia dla braku obliczeń dla różnic między grupami. Autorzy raportu zdecydowali, więc o obliczeniu różnicy wyników (np. median) między grupą badaną i kontrolną, lecz bez wskazywania istotności statystycznej dla tej różnicy.

W przypadku zidentyfikowania rozbieżności między wynikami przedstawionymi w publikacji *Donnez 2012a* i publikacji *EMA 2011*, jako nadrzędne traktowano wyniki z głównej publikacji do badania *PEARL I*.

Dla części wyników przedstawiono różne miary np. mediana, średnia. Zdecydowano o przedstawieniu konsekwentnie w analizie jednego typu danych dla takich punktów końcowych

---

---

(mediana). Dwa typy wyników tj. medianę i średnią przedstawiano jedynie w celu umożliwienia wykonania obliczeń stanowiących podstawę do wnioskowania o istotności statystycznej dla różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### **6.2.1. Jakość życia (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy)**

Jakość życia chorych w badaniu *PEARL I* oceniano na podstawie kwestionariusza służącego do oceny dyskomfortu związanego z mięśniakami macicy. Wyższy wynik oznacza dyskomfort o większym stopniu nasilenia.

W populacji ogółem w grupie UPA odnotowano większą poprawę (obniżenie) wyniku względem wartości początkowych niż w przypadku grupy kontrolnej. Dane przedstawione w publikacji *Donnez 2012a* wskazują, iż różnica median między grupami była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,001). Autorzy badania podają również informację, iż w grupie UPA zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych była istotna klinicznie.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2011*, różnicę istotną statystycznie odnotowano również w przypadku podgrupy chorych, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii.

W przypadku podgrupy chorych, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii w obu analizowanych grupach odnotowano poprawę (obniżenie) wyniku kwestionariusza po 13 i 38 tygodniach okresu obserwacji (OBS), przy czym większą poprawę jakości życia obserwowano w trakcie przyjmowania leczenia UPA (ocena po 13 tygodniach) niż po jego zakończeniu. Dla tej podgrupy brak jest danych umożliwiających ocenę istotności statystycznej różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 16.**

**Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (IQR <sup>33</sup> )	N	Mediana (IQR)	N		
Populacja ogółem								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy) [pkt]	-9,0 (-13,0; -6,0)	95	-6,0 (-9,0; -2,0)	48	-4,0 (-6,0; -1,0)*	TAK p=0,001
Chore, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy) [pkt]	-9,0 (-12,0; -5,0)	54	-6,0 (-8,5; -3,0)	29	-3,0 (n/o)	b/d
	38 tyg.		-5,0 (-10,0; -1,0)		-6,5 (-9,5; -3,5)		1,5 (n/o)	b/d
Chore, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii								
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	13 tyg.	Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy) [pkt]	-10,0 (b/d)	41	-4 (b/d)	19	-6 (n/o)	TAK p=0,021

\*dane wskazane przez autorów badania

<sup>33</sup> ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

---

### **6.2.2. Nasilenie bólu (kwestionariusz SF-MPQ, skala VAS, wskaźnik PPI)**

Ból w badaniu *PEARL I* oceniano na podstawie 3 narzędzi: kwestionariusza McGill (skrótowa wersja) – SF-MPQ, wizualnej skali analogowej (VAS) oraz na podstawie wskaźnika PPI. W każdym przypadku wyższy wynik oznacza ból o większym stopniu nasilenia.

Zarówno w przypadku oceny w populacji ogółem (z wyjątkiem wskaźnika PP po 13. tyg.) jak podgrupy chorych z bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz podgrupy chorych, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii (z wyjątkiem SF-MPQ po 38. tyg.), w grupie stosującej UPA odnotowano większą poprawę (obniżenie) wyniku niż w grupie NPCH.

Istotność statystyczną dla różnicy między grupami odnotowano wyłącznie w przypadku zmiany wyniku na podstawie skali VAS u chorych z bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Należy jednak pamiętać, iż autorzy badania *PEARL I* nie przewidzieli w protokole wydzielania takich podgrup, wynik należy więc traktować z ostrożnością.

W pozostałych przypadkach dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami bądź brak jest danych umożliwiających ocenę tej istotności statystycznej (podgrupa chorych, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii).

Autorzy publikacji podali informację, iż wykazano również, że UPA zmniejsza nasilenie bólu w sposób istotny klinicznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

---

**Tabela 17.**

**Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (kwestionariusz SF-MPQ, skala VAS, wskaźnik PPI)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
<b>Populacja ogółem</b>								
<i>PEARL I</i> (Donnez 2012a)	13 tyg.	Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (kwestionariusz SF-MPQ) [pkt]	-5,0 (-8,0; -2,0)	95	-2,5 (-6,3; 1,0)	48	-2,0 (-4,0; 0,0)*	NIE p=0,10
		Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (skala VAS) [pkt]	-30,0 (-51,0; -6,0)	95	-16,5 (-47,0; 4,0)	48	-12,0 (-25,0; 1,0)*	NIE p=0,09
<i>PEARL I</i> (EMA 2011)		Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (wskaźnik PPI) [pkt]	-1,0 (b/d)	95	-1,0 (b/d)	48	0,0 (n/o)	NIE**
<b>Chore z bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu***</b>								
<i>PEARL I</i> (Donnez 2012a)	13 tyg.	Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (kwestionariusz SF-MPQ) [pkt]	-7,0 (-19,0; -4,0)	46	-6,0 (-9,0; -1,0)	29	-3,0 (-9,0; 1,0)*	NIE p=0,243
		Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (skala VAS) [pkt]	-51,5 (-72,0; -39,0)	46	-38,0 (-57,0; -9,0)	29	-18,0 (-36,0; -1,0)*	TAK p=0,04

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Chore, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii								
PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (kwestionariusz SF-MPQ) [pkt]	-4,0 (-8,0; -1,0)	54	-3,0 (-6,0; 0,5)	29	-1,0 (n/o)	b/d
	38 tyg.		-2,0 (-5,0; 0,0)	54	-5,0 (-9,0; 0,0)	29	3,0 (n/o)	b/d
	13 tyg.	Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (skala VAS) [pkt]	-27,0 (-46,0; -7,0)	54	-10,0 (-54,0; 4,0)	29	-17,0 (n/o)	b/d
	38 tyg.		-18,0 (-35,0; -5,0)	54	-15,5 (-53,0; 0,0)	29	-2,5 (n/o)	b/d

\*dane wskazane przez autorów badania

\*\*na podstawie opisowej informacji podanej w publikacji EMA 2011

\*\*\*nasilenie bólu w skali VAS powyżej 40 na początku badania

### 6.2.3. Krwawienie z macicy (kwestionariusz PBAC)

Częstym objawem występowania mięśniaków macicy są silne krwawienia z macicy. Obrazkowy kwestionariusz PBAC jest obecnie standardową metodą stosowaną w celu obiektywnego oszacowania utarty krwi menstruacyjnej i diagnozowania krwotoku menstruacyjnego. Przyjmuje się, iż wynik dla zdrowej populacji nie przekracza 75 punktów.

W czasie terapii przedoperacyjnej mięśniaków dąży się do unormowania krwawień (PBAC <75 pkt) lub do ich zatrzymania (wtórny brak menstruacji). Według informacji przedstawionych w *ChPL Esmya*® stosowanie octanu uliprystalu prowadzi zwykle do znacznej redukcji utraty krwi menstruacyjnej lub do braku menstruacji w czasie pierwszych 10 dni leczenia. Brak menstruacji uznawany jest za pożądany skutek terapii przygotowującej do operacji.

#### 6.2.3.1. Redukcja krwawień z macicy

Redukcję krwawień z macicy w badaniu *PEARL I* definiowano jako osiągnięcie wyniku nieprzekraczającego wartości dla zdrowej populacji (PBAC <75 pkt).

Redukcję krwawień menstruacyjnych wykazano w populacji mITT u blisko 92% chorych w grupie UPA oraz u niespełna 19% chorych w grupie NPCH. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Bardzo zbliżone wyniki otrzymano dla populacji ITT (analiza wrażliwości), populacji PP, a także analizując podgrupę chorych, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii – różnice między grupami również były istotne statystycznie na korzyść UPA.

Co ważne, już od 8. dnia terapii u ponad 75% chorych w grupie UPA i jedynie u około 6% chorych w grupie NPCH silne krwawienie zostało uregulowane tj. kolejne wyniki PBAC wynosiły zawsze poniżej 75 pkt.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 18.**  
**Częstość występowania redukcji krwawień z macicy (PBAC <75 pkt)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja ogółem										
PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	Redukcja krwawień z macicy (PBAC <75 pkt)	mITT							
			86 (91,5)	94	9 (18,8)	48	46,58 (16,72; 129,80)	0,73 (0,60; 0,85)	2 (2; 2)	TAK
			ITT (analiza wrażliwości)*							
			86 (90,5)	95	9 (18,8)	48	41,41 (15,26; 112,38)	0,72 (0,59; 0,84)	2 (2; 2)	TAK
PP										
			79 (92,9)	85	9 (20,0)	45	52,67 (17,43; 159,11)	0,73 (0,60; 0,86)	2 (2; 2)	TAK
Chore, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii										
PEARL I (EMA 2011)	13 tyg.	Redukcja krwawień z macicy (PBAC <75 pkt)	35 (85,4)	41	4 (21,1)	19	21,88 (5,38; 88,91)	0,64 (0,43; 0,86)	2 (2; 3)	TAK

\*\*wartości brakujące po przeprowadzeniu ostatniej obserwacji chorych podano na podstawie danych początkowych tj. PBAC ≥75 dla n=0 w grupie NPCH oraz n=1 w grupie UPA



### 6.2.3.2. Wtórny brak menstruacji

Wtórny brak menstruacji definiowano jako wynik PBAC wynoszący  $\leq 2$  punkty. U około 50% chorych w grupie UPA wtórny brak menstruacji wystąpił w czasie pierwszych 10 dni terapii.

Zarówno w przypadku danych dla 9-12 tyg. jak i w przypadku danych bardziej precyzyjnych po 13 tygodniach w grupie UPA wtórny brak menstruacji występował u znacząco większego odsetka chorych niż w przypadku grupy NPCH (73% vs 6-10%). Różnica między grupami była istotna statystycznie, a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 19.**

#### **Częstość występowania wtórnego braku menstruacji (PBAC $\leq 2$ pkt)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Populacja ogółem</b>										
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	9-12 tyg.	Wtórny brak menstruacji (PBAC $\leq 2$ pkt)	69 (73,4)	94	3 (6,3)	48	41,40 (11,80; 145,23)	0,67 (0,56; 0,78)	2 (2; 2)	TAK
	13 tyg.		69 (73,4)*	94	5 (10,4)*	48	23,74 (8,45; 66,68)	0,63 (0,51; 0,75)	2 (2; 2)	TAK

\*na podstawie danych odczytanych z wykresu

### 6.2.3.3. Ocena krwawień z macicy

W grupie otrzymującej UPA wykazano znaczną redukcję krwawień względem wartości początkowych (mediana zmiany wyniku PBAC wynosiła ponad 300 punktów). Zmiana wyniku w grupie NPCH była niewielka – obniżenie o jedynie 59 punktów. Na podstawie p-wartości wskazanej w badaniu można wnioskować, iż różnica między grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

W przypadku podgrupy chorych, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii, po 13 tygodniach leczenia także odnotowano większą zmianę wyniku PBAC w grupie UPA w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast na podstawie wyników dla 38-tygodniowego okresu obserwacji widocznym jest, że redukcja krwawienia nie jest już taka duża (zakończenie leczenia UPA powoduje stopniowy powrót do nasilonych krwawień z macicy).

---

Brak jest jednak danych umożliwiających ocenę istotności statystycznej różnic między grupami dla tej podgrupy chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 20.**  
**Zmiana wyniku w kwestionariuszu PBAC względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Populacja ogółem								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	9-12 tyg.	Zmiana wyniku w kwestionariuszu PBAC względem wartości początkowych [pkt]	-329 (-571; -205)	95	-59 (-216; 58)	48	-291 (-399; -194)*	TAK p=<0,001
Chore, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Zmiana wyniku w kwestionariuszu PBAC względem wartości początkowych [pkt]	-303 (-536; -205)	50	-80 (-221; 50)	26	-223 (n/o)	b/d
	38 tyg.		-81 (-195; 27)		-113 (-273; 179)		32 (n/o)	b/d

\*dane wskazane przez autorów badania

---

#### 6.2.3.4. Czynniki wpływające na krwawienia z macicy

W publikacji *Barlow 2014* do badania *PEARL I* przedstawiono analizę czynników wpływających na krwawienia z macicy. Schemat krwawień oceniano zgodnie z klasyfikacją Belsey'a.

Pożądanym efektem terapii tj. ograniczenie lub zahamowanie krwawień przed operacją wiąże się z tym, że odsetek chorych z regularnym krwawieniem jest niższy u chorych przyjmujących UPA niż u kobiet nie stosujących takiego leczenia (różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść UPA). Szczególnie korzystny wpływ UPA można obserwować wśród chorych, u których stwierdza się wyższy wynik w PBAC w czasie trwania leczenia (>60 punktów). Działanie UPA jest równie korzystne niezależnie od występowania PAEC czy usytuowania mięśniaka pod śluzówką lub gdzie indziej.

Brak krwawienia lub jedynie minimalną utratę krwi odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie UPA niż w grupie NPCH w przypadku wyniku ogółem, chorych bez PAEC oraz niezależnie od stwierdzonej obecności mięśniaka podśluzówkowego.

Nieczęste krwawienia/plamienia odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji ogółem oraz u chorych z wynikiem PBAC >60 pkt, u chorych u których nie odnotowano PAEC i chorych z mięśniakiem podśluzówkowym.

Efekt niekorzystny tj. częste krwawienia/plamienia występował istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej jedynie w przypadku wyniku ogółem oraz u chorych, u których PBAC w czasie trwania leczenia wynosił powyżej 60 punktów, chorych, u których nie odnotowano PAEC. Z kolei częste i wydłużone krwawienia/plamienia po zastosowaniu UPA obserwowano szczególnie często u chorych z mięśniakiem podśluzówkowym.

W pozostałych przypadkach nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 21.**  
**Czynniki wpływające na krwawienia z macicy**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy*	Podgrupa	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Populacja ogółem												
PEARL I (Barlow 2014)	13 tyg.	Regularne krwawienia	Ogółem	0 (0,0)	95	39 (81,3)	48	0,02 (0,01; 0,04)	-0,81 (-0,92; -0,70)	NNT=2 (2; 2)	TAK	
			PBAC w czasie leczenia	<60 pkt	0 (0,0)	73**	1 (50,0)	2	0,00 (0,0000; 0,0000)	-0,50 (-1,07; 0,07)	n/d	NIE
				>60 pkt	0 (0,0)	21**	38 (82,6)	46	0,04 (0,01; 0,10)	-0,83 (-0,95; -0,70)	NNT=2 (2; 2)	TAK
			PAEC	Tak	0 (0,0)	58^	2 (66,7)	3^^	0,00 (0,0000; 0,0000)	-0,67 (-1,14; -0,19)	NNT=2 (1; 6)	TAK
				Nie	0 (0,0)	20^	32 (91,4)	35^^	0,02 (0,01; 0,08)	-0,91 (-1,03; -0,80)	NNT=2 (1; 2)	TAK
			Mięśniak podśluzówkowy	Tak	0 (0,0)	51^^	22 (84,6)	26#	0,02 (0,01; 0,05)	-0,85 (-0,99; -0,70)	NNT=2 (2; 2)	TAK
		Nie		0 (0,0)	42^^	17 (81,0)	21#	0,02 (0,01; 0,06)	-0,81 (-0,98; -0,64)	NNT=2 (2; 2)	TAK	
		Brak krwawienia	Ogółem	48 (50,5)	95	1 (2,1)	48	48,00 (6,36; 362,25)	0,48 (0,38; 0,59)	NNT=3 (2; 3)	TAK	
			PBAC w czasie leczenia	<60 pkt	48 (65,8)	73**	1 (50,0)	2	1,92 (0,12; 32,01)	0,16 (-0,54; 0,86)	n/d	NIE
				>60 pkt	0 (0,0)	21**	0 (0,0)	46	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		Brak krwawienia (minimalna utrata)	Ogółem	12 (12,6)	95	0 (0,0)	48	5,11 (1,47; 17,80)	0,13 (0,05; 0,20)	NNT=8 (5; 20)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy*	Podgrupa		UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
		krwi; po okresie rozpoczęcia leczenia PBAC<12)	PBAC w czasie leczenia	<60 pkt	12 (16,4)	73**	0 (0,0)	2	3,34 (0,07; 150,35)	0,16 (-0,27; 0,59)	n/d	NIE
				>60 pkt	0 (0,0)	21**	0 (0,0)	46	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
			PAEC	Tak	40 (69,0)	58^	1 (33,3)	3^^	4,44 (0,38; 52,23)	0,36 (-0,19; 0,90)	n/d	NIE
				Nie	11 (55,0)	20^	0 (0,0)	35^^	29,22 (7,49; 113,97)	0,55 (0,33; 0,77)	NNT=2 (2; 4)	TAK
			Mięśniak podśluzówkowy	Tak	23 (45,1)	51^^	0 (0,0)	26#	8,37 (3,00; 23,34)	0,45 (0,31; 0,60)	NNT=3 (2; 4)	TAK
				Nie	36 (85,7)	42^^	1 (4,8)	21#	120,00 (13,48; 1068,41)	0,81 (0,67; 0,95)	NNT=2 (2; 2)	TAK
			Ogółem		17 (17,9)	95	3 (6,3)	48	3,27 (0,91; 11,77)	0,12 (0,01; 0,22)	NNT=9 (5; 100)	TAK
			Nieczyste krwawienia/plamienia	PBAC w czasie leczenia	<60 pkt	5 (6,8)	73**	0 (0,0)	2	2,96 (0,01; 796,32)	0,07 (-0,36; 0,49)	n/d
		>60 pkt			12 (57,1)	21**	3 (6,5)	46	19,11 (4,46; 81,87)	0,51 (0,28; 0,73)	NNT=2 (2; 4)	TAK
		PAEC		Tak	7 (12,1)	58^	0 (0,0)	3^^	3,22 (0,09; 119,06)	0,12 (-0,21; 0,46)	n/d	NIE
				Nie	5 (25,0)	20^	1 (2,9)	35^^	11,33 (1,22; 105,54)	0,22 (0,02; 0,42)	NNT=5 (3; 50)	TAK
		Mięśniak podśluzówkowy		Tak	12 (23,5)	51^^	1 (3,8)	26#	7,69 (0,94; 62,87)	0,20 (0,06; 0,33)	NNT=5 (4; 17)	TAK
				Nie	5 (11,9)	42^^	2 (9,5)	21#	1,28 (0,23; 7,25)	0,02 (-0,14; 0,18)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy*	Podgrupa	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
		Częste krwawienia/plamienia	Ogółem	9 (9,5)	95	0 (0,0)	48	4,93 (1,19; 20,48)	0,09 (0,03; 0,16)	NNH=11 (6; 33)	TAK	
			PBAC w czasie leczenia	<60 pkt	4 (5,5)	73**	0 (0,0)	2	2,92 (0,01; 1452,12)	0,05 (-0,37; 0,48)	n/d	NIE
				>60 pkt	5 (23,8)	21**	0 (0,0)	46	29,85 (4,25; 209,73)	0,24 (0,05; 0,42)	NNH=4 (2; 20)	TAK
			PAEC	Tak	5 (8,6)	58^	0 (0,0)	3^	3,09 (0,05; 204,90)	0,09 (-0,25; 0,42)	n/d	NIE
				Nie	4 (20,0)	20^	0 (0,0)	35^	18,39 (2,26; 149,61)	0,20 (0,02; 0,38)	NNH=5 (2; 50)	TAK
			Ogółem	0 (0,0)	95	0 (0,0)	48	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
			PBAC w czasie leczenia	<60 pkt	0 (0,0)	73**	0 (0,0)	2	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,42; 0,42)	n/d	NIE
		>60 pkt		0 (0,0)	21**	0 (0,0)	46	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE	
		PAEC	Tak	0 (0,0)	58^	0 (0,0)	3^	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,32; 0,32)	n/d	NIE	
			Nie	0 (0,0)	20^	0 (0,0)	35^	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE	
		Mięśniak podśluzówkowy***	Tak	16 (31,4)	51^	3 (11,5)	26#	3,50 (0,92; 13,39)	0,20 (0,02; 0,38)	NNH=5 (2; 50)	TAK	
			Nie	0 (0,0)	42^	1 (4,8)	21#	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE	
		Wydłużone krwawienia/plamienia	Ogółem	3 (3,2)	95	1 (2,1)	48	1,53 (0,16; 15,14)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy*	Podgrupa	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
		Regularne krwawienia/plamienia	PBAC w czasie leczenia	<60 pkt	1 (1,4)	73**	0 (0,0)	2	2,79 (0,00; 536585,01)	0,01 (-0,41; 0,44)	n/d	NIE	
				>60 pkt	2 (9,5)	21**	1 (2,2)	46	4,74 (0,40; 55,42)	0,07 (-0,06; 0,21)	n/d	NIE	
			PAEC	Tak	2 (3,4)	58^	0 (0,0)	3^^	2,91 (0,005; 1867,97)	0,03 (-0,29; 0,36)	n/d	NIE	
				Nie	0 (0,0)	20^	1 (2,9)	35^^	0,21 (0,004; 12,22)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE	
			Ogółem		5 (5,3)	95	4 (8,3)	48	0,61 (0,16; 2,39)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE	
			Nieregularne krwawienia/plamienia	PBAC w czasie leczenia	<60 pkt	3 (4,1)	73**	0 (0,0)	2	2,87 (0,002; 3556,82)	0,04 (-0,38; 0,47)	n/d	NIE
					>60 pkt	2 (9,5)	21**	4 (8,7)	46	1,11 (0,19; 6,57)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE
				PAEC	Tak	4 (6,9)	58^	0 (0,0)	3^^	3,03 (0,03; 316,28)	0,07 (-0,26; 0,40)	n/d	NIE
		Nie			0 (0,0)	20^	1 (2,9)	35^^	0,21 (0,004; 12,22)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE	
		Ogółem		1 (1,1)	95	0 (0,0)	48	4,51 (0,07; 285,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE		
		Brak danych dotyczących krwawienia	PAEC	Tak	0 (0,0)	58^	0 (0,0)	3^^	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,32; 0,32)	n/d	NIE	
				Nie	0 (0,0)	20^	0 (0,0)	35^^	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE	
			Mięśniak podśluzówkowy	Tak	0 (0,0)	51^^^	0 (0,0)	26#	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE	



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy*	Podgrupa		UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
				Nie	1 (2,4)	42 <sup>^^</sup>	0 (0,0)	21 <sup>#</sup>	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE

\*klasyfikacja schematu krwawień według Belsey'a

\*\*brak dostępnych danych dla PBAC dla N=1 chorego (łącznie dla grupy UPA)

\*\*\*częste, wydłużone i nieregularne krwawienia/plamienia

^brak dostępnych danych dla PAEC dla N=17 chorych (łącznie dla grupy UPA)

^^brak dostępnych danych dla PAEC dla N=10 chorych (łącznie dla grupy NPCH)

^^^brak dostępnych danych MRI dla N=2 chorych (łącznie dla grupy UPA)

#brak dostępnych danych MRI dla N=1 chorego (łącznie dla grupy NPCH)

---

#### 6.2.4. Całkowita objętość mięśniaków macicy

Zmiana całkowitej objętości mięśniaków, jako główny wyznacznik skuteczności leczenia, stanowiła w badaniu *PEARL I* pierwszorzędowy punkt końcowy.

W populacji mITT w przypadku zmiany całkowitej objętości mięśniaków odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę (zmniejszenie objętości) u chorych w grupie UPA w porównaniu do grupy NPCH (nieznaczące zwiększenie objętości). Według wskazań autorów badania zmiana wyniku była istotna klinicznie.

Znamienną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano także w analizie wrażliwości dla populacji ITT oraz w analizie dla populacji PP. W podgrupie chorych, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania również była większa w grupie UPA w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio -19% i 8%). W tym przypadku nie odnotowano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami. U chorych, u których nie przeprowadzono histerektomii, miomektomii lub UAE widocznym jest, że jedynie w 13. tygodniu (bezpośrednio po zakończeniu leczenia) zmniejszenie objętości było większe w grupie stosującej UPA, w grupie kontrolnej obserwowano nieznaczący wzrost objętości mięśniaków. Z kolei w dłuższym okresie obserwacji (25 tygodni po zakończeniu leczenia) widoczny jest wzrost objętości mięśniaków macicy. W publikacji badania nie przedstawiono jednak danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami dla tej podgrupy chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 22.**

**Zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania lub względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI) [%]	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
<b>Populacja ogółem</b>								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania [%; cm <sup>3</sup> ]	<b>mITT</b>					
			-21,2 (-41,2; -1,1)	85	3,0 (-19,7; 23,0)	45	-22,6 (-36,1; -8,2)*	TAK p=0,002
			<b>ITT (analiza wrażliwości)**</b>					
			-18,9 (-38,6; 0,0)	95	1,9 (-17,9; 19,8)	48	-19,6 (-31,2; -6,5)*	TAK p=0,002
<b>PP</b>								
			-22,3 (-35,2; -8,1)	85	3,0 (-19,7; 23,0)	45	-21,1 (-40,6; -1,1)*	TAK p=0,002
<b>Chore, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii</b>								
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	13 tyg.	Zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania [%; cm <sup>3</sup> ]	-19,0 (b/d)	41	8,3 (b/d)	18	-21,9 (-39,3; 7,5)*	NIE p=0,157
<b>Chore, u których nie przeprowadzono histerektomii, miomektomii lub UAE po zakończeniu terapii</b>								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Zmiana objętości mięśniaków względem	-22,9 (-45,7; 0,1)	49	1,1 (-12,7; 16,5)	26	-24,0 (n/o)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI) [%]	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
	38 tyg.	wartości początkowych [%; cm <sup>3</sup> ]	6,6 (-23,4; 31,0)		9,7 (-21,8; 28,2)		-3,1 (n/o)	b/d

\*dane wskazane przez autorów badania

\*\*wartości brakujące po przeprowadzeniu ostatniej obserwacji chorych podano na podstawie danych początkowych tj. 0% zmiany dla n=3 w grupie NPCH oraz n=10 w grupie UPA

Zmniejszenie objętości mięśniaków o co najmniej 25% względem wartości początkowych uważane jest za zmianę istotną klinicznie. W badaniu *PEARL I* w czasie 13 tygodni okresu obserwacji u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie UPA odnotowano redukcję całkowitej objętości mięśniaków macicy o  $\geq 25\%$  w porównaniu do grupy kontrolnej. Niska wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego świadczy o dużej sile interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania redukcji całkowitej objętości mięśniaków macicy o  $\geq 25\%$**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja ogółem										
<i>PEARL I</i> (Donnez 2012a)	13 tyg.	Redukcja całkowitej objętości mięśniaków macicy o $\geq 25\%$	35 (41,2)	85	8 (17,8)	45	3,24 (1,35; 7,79)	0,23 (0,08; 0,39)	5 (3; 13)	TAK

### 6.2.5. Objętość macicy

W badaniu *PEARL I* ocenie poddano zmianę objętości macicy po 13 tygodniach terapii względem wartości w chwili kwalifikacji do badania. W grupie UPA odnotowano redukcję objętości macicy, natomiast w grupie NPCH nie obserwowano zmniejszenia tego narządu. Na podstawie wartości średnich procentowa zmiana objętości macicy była większa w grupie badanej w porównaniu do grupy NPCH, różnica między grupami była istotna statystycznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 24.**  
**Zmiana objętości macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		MD (95% CI) [%]	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ogółem								
PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	Zmiana objętości macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania [%; cm <sup>3</sup> ]*	-12,1 (-28,3; 2,9)*	95	5,9 (-3,8; 18,4)*	48	-18,0 (n/o)**	b/d
PEARL I (EMA 2011)		Zmiana objętości macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania [log <sub>10</sub> cm <sup>3</sup> ]	-0,07 (b/d)	95	0,01 (b/d)	48	n/d	TAK p=0,001

\*mediana (IQR)

\*\*różnica median (95% CI)

Po 13 tygodniach okresu obserwacji u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie UPA odnotowano klinicznie istotne zmniejszenie objętości macicy (czyli o  $\geq 25\%$ ) w porównaniu do grupy NPCH. Niska wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania zmniejszenia objętości macicy o  $\geq 25\%$**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja ogółem										
PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	Zmniejszenie objętości macicy o $\geq 25\%$	30 (34,1)	88	3 (6,4)	47	7,59 (2,17; 26,47)	0,28 (0,16; 0,40)	4 (3; 7)	TAK

### 6.2.6. Deformacja jamy macicy

Deformacja jamy macicy w populacji ogółem występowała u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w czasie 13 tygodni leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania deformacji jamy macicy**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Częstość występowania deformacji jamy macicy	75 (84,3)	89	40 (85,1)	47	0,94 (0,35; 2,51)	-0,01 (-0,14; 0,12)	NIE

### 6.2.7. Wyniki morfologii krwi

Niedokrwistość związana z występowaniem silnych krwawień jest jednym z głównych objawów choroby u chorych, u których występują mięśniaki macicy. Ocena hematokrytu, poziomu hemoglobiny i ferrytyny przeprowadzona w badaniu *PEARL I* służy określeniu zmian w zakresie występowania niedokrwistości u chorych.

#### 6.2.7.1. Zmiana poziomu Hb

Zarówno w populacji ogółem jak i u chorych, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii, średnia zmiana poziomu Hb względem wartości początkowych była większa w grupie UPA niż w grupie NPCH. W populacji ogółem różnica między grupami była istotna statystycznie. Określenie istotności statystycznej dla różnicy w przypadku analizowanej podgrupy chorych, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii, nie było możliwe. Jednak według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2011* już od 5. tygodnia średni wzrost poziomu Hb względem wartości początkowych u chorych w grupie UPA był istotnie statystycznie większy niż w grupie kontrolnej (zakres p-wartości od 0,010 do <0,001).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 27.**  
**Zmiana poziomu Hb względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ogółem								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Zmiana poziomu Hb względem wartości początkowych [g/dl]	4,25 (1,90)	95	3,10 (1,68)	48	1,15 (0,54; 1,76)	TAK
Chore, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii								
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	13 tyg.	Zmiana poziomu Hb względem wartości początkowych [g/dl]	4,29* (b/d)	41	3,19* (b/d)	19	1,10 (n/o)	b/d**

\*na podstawie danych odczytanych z wykresu; jakość wykresu jest bardzo niska, dane należy więc traktować ze szczególną ostrożnością

\*\*według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2011* od 5. tygodnia średni wzrost poziomu Hb względem wartości początkowych u chorych w grupie UPA był istotnie statystycznie większy niż w grupie kontrolnej (zakres p-wartości od 0,010 do <0,001)

### 6.2.7.2. Zmiana hematokrytu

W badaniu *PEARL I* po 13 tygodniach okresu obserwacji średnia procentowa zmiana hematokrytu względem wartości początkowych była większa w grupie UPA niż w grupie NPCH. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 28.**  
**Zmiana hematokrytu względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		MD (95% CI) [%]	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ogółem								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Zmiana hematokrytu względem wartości początkowych [%]	10,44 (4,97)	95	7,62 (4,45)	48	2,82 (1,21; 4,43)	TAK



### 6.2.7.3. Poziom Hb >12 g/dl i hematokryt >36%

Częstość występowania normalizacji wskaźników morfologicznych (poziom Hb >12 g/dl i hematokryt >36%) w badaniu *PEARL I* po 13 tygodniach okresu obserwacji była większa w grupie badanej (85,3%) w porównaniu do grupy kontrolnej (77,1%). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Zbliżonych wyników w porównywanych grupach należało się spodziewać z uwagi na prowadzoną suplementację preparatami żelaza u wszystkich włączonych do badania chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 29.**  
Częstość odnotowywania u chorych poziomu Hb >12 g/dl i hematokrytu >36%

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Poziom Hb >12 g/dl i hematokryt >36%	81 (85,3)	95	37 (77,1)	48	1,72 (0,71; 4,15)	0,08 (-0,06; 0,22)	NIE

### 6.2.7.4. Zmiana poziomu ferrytyny

Średnia procentowa zmiana poziomu ferrytyny względem wartości początkowych w badaniu *PEARL I* była większa u chorych stosujących UPA w porównaniu do chorych w grupie NPCH. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami nie było możliwe, jednak zgodnie z opisową informacją przedstawioną w publikacji *EMA 2011* różnica ta nie była statystycznie istotna. Jak wspomniano wcześniej zbliżone wyniki w obu grupach wynikają prawdopodobnie z faktu prowadzenia suplementacji preparatami żelaza u wszystkich włączonych do badania chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 30.**  
**Zmiana poziomu ferrytyny względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		MD (95% CI) [%]	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ogółem								
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	13 tyg.	Zmiana poziomu ferrytyny względem wartości początkowych [%; u/l]	26,1 (b/d)	95	21,4 (b/d)	48	4,7 (n/o)	NIE*

\*na podstawie opisowej informacji podanej w publikacji *EMA 2011*

### 6.2.8. Operacje

U chorych, które ukończyły terapię, częstość przeprowadzania operacji ogółem była większa w grupie UPA niż w przypadku chorych w grupie NPCH. Należy zauważyć, że w przypadku chorych w grupie badanej częściej niż w grupie kontrolnej wykonywano histerektomię laparoskopową lub przezpochwową, miomektomię i UAE zaś w grupie NPCH częściej niż u chorych stosujących UPA przeprowadzano histerektomię metodą laparotomii (odpowiednio 21% i 12%). Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano w przypadku częstości wykonywania histerektomii laparoskopowo lub przezpochwowo.

Ze względu jednak na fakt, że w badaniu *PEARL I* punkty końcowe dotyczące operacji były eksploracyjne należy je traktować z dużą ostrożnością, a wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności UPA jest ograniczone.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 31.**  
**Częstość przeprowadzenia operacji u chorych, które ukończyły terapię**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Chore, które ukończyły terapię										
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Operacja (ogółem)	41 (45,1)	91	19 (40,4)	47	1,21 (0,59; 2,47)	0,05 (-0,13, 0,22)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Histerektomia metodą laparotomii	11 (12,1)		10 (21,3)		0,51 (0,20; 1,30)	-0,09 (-0,23; 0,04)	n/d	NIE
		Histerektomia laparoskopowa lub przezpochwowa	7 (7,7)		0 (0,0)		4,88 (0,99; 24,16)	0,08 (0,01; 0,14)	13 (8; 100)	TAK
		Miomektomia	12 (13,2)		5 (10,6)		1,28 (0,42; 3,87)	0,03 (-0,09; 0,14)	n/d	NIE
		UAE	11 (12,1)		4 (8,5)		1,48 (0,44; 4,92)	0,04 (-0,07; 0,14)	n/d	NIE

W badaniu *PEARL I*, zarówno w 17. jak i 38. tygodniu okresu obserwacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla częstości odwoływania zaplanowanej operacji z powodu poprawy objawów choroby. Jak pisano już powyżej, wnioskowanie na podstawie tych punktów końcowych jest ograniczone.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 32.**  
**Częstość odwoływania zaplanowanej operacji z powodu poprawy objawów choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
<i>PEARL I</i> (EMA 2011)	17 tyg.	Odwoływanie zaplanowanej operacji	61 (65,6)	93*	35 (72,9)	48	0,71 (0,33; 1,52)	-0,07 (-0,23; 0,09)	NIE
	38 tyg.		43 (46,2)		28 (58,3)		0,61 (0,30; 1,24)	-0,12 (-0,29; 0,05)	NIE

\*utracono dane dla N=2 chorych

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2011* częstość wykonywania mniej inwazyjnej operacji niż pierwotnie zaplanowano z powodu poprawy objawów choroby była zbliżona w grupie UPA i w grupie NPCH. Nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla tego punktu końcowego. Wyniki mogą być jednak obarczone błędem.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 33.**

**Częstość wykonywania mniej inwazyjnej operacji niż pierwotnie zaplanowano z powodu poprawy objawów choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.	Mniej inwazyjna operacja niż pierwotnie zaplanowano	65 (69,9)*	93**	37 (77,1)	48	0,69 (0,31; 1,54)	-0,07 (-0,22; 0,08)	NIE

\*w opisie dla tego punktu końcowego w publikacji EMA 2011 podano 69%

\*\*utracono dane dla N=2 chorych

---

### 6.3. Ocena bezpieczeństwa UPA względem NPCH

Bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z brakiem leczenia przygotowującego do operacji zostało ocenione na podstawie badania *PEARL I* (publikacja *Donnez 2012a*) oraz na podstawie dodatkowych danych przedstawionych w publikacji *EMA 2011*.

W przypadku zidentyfikowania rozbieżności między wynikami przedstawionymi w publikacji *Donnez 2012a* i publikacji *EMA 2011*, jako nadrzędne traktowano wyniki z głównej publikacji do badania *PEARL I*.

Dla części wyników przedstawiono różne miary np. mediana, średnia. Zdecydowano o przedstawieniu konsekwentnie w analizie jednego typu danych dla takich punktów końcowych (mediana).

Normy dla grubości endometrium przedstawiane są zależnie od fazy cyklu menstruacyjnego. W badaniu *PEARL I* nie wskazano dokładnie, w której fazie cyklu dokonywano pomiaru (podano jedynie informację, iż pomiaru dokonywano w chwili kwalifikacji, w 13. tygodniu trwania badania i w tygodniu 38.). W związku z powyższym z uwagi na brak jednoznacznie wskazanych wartości referencyjnych, do których należy się odnieść, w przypadku punktów końcowych dotyczących grubości endometrium zdecydowano o obliczeniu parametrów OR i RD i określeniu istotności statystycznej dla różnic między grupami, lecz odstąpiono od określania wartości parametrów NNT/NNH.

Według Cochrane Handbook [29] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

#### 6.3.1. Zgon

W czasie trwania badania *PEARL I* zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu.

---

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania zgonu**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
<i>PEARL I</i> (EMA 2011)	17 tyg.	Zgon	0 (0,0)	95	0 (0,0)	48	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

### 6.3.2. Ciężkie działania niepożądane

W czasie 17 tygodni okresu obserwacji w badaniu *PEARL I* zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego powstałego w czasie trwania leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
<i>PEARL I</i> (EMA 2011)	17 tyg.	Ciężkie TEAE <sup>34</sup>	0 (0,0)	95	0 (0,0)	48	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

### 6.3.3. Działania niepożądane

W czasie 17-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą UPA i NPCH dla częstości występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

<sup>34</sup> ang. *treatment-emergent adverse event* – zdarzenie powstałe w czasie leczenia

**Tabela 36.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.	TEAE	18 (18,9)	95	4 (8,3)	48	2,57 (0,82; 8,08)	0,11 (-0,005; 0,22)	NIE
		Bradykardia zatokowa*	1 (1,1)	95	0 (0,0)	48	4,51 (0,07; 285,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE

\*zdarzenie wystąpiło jako pojedynczy epizod w ostatnim dniu przyjmowania badanego leku. Tętno u chorej wynosiło 60 uderzeń/minutę, a zmiana względem wartości początkowych wynosiła -22 uderzenia/minutę

### 6.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W publikacji *Donnez 2012a* znajduje się informacja, że przedstawiano wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u  $\geq 3\%$  chorych w grupie badanej lub kontrolnej, ostatecznie w publikacji podano jednak zdarzenia występujące z mniejszą częstością.

W badaniu *PEARL I* zarówno w przypadku oceny występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, TEAE jak i poszczególnych zdarzeń w obrębie danej kategorii nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą UPA i grupą NPCH. Raportowano wyłącznie pojedyncze zdarzenia z grupy nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) oraz z grupy zaburzeń układu rozrodczego i piersi.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	95	1 (2,1)*	48	0,05 (0,0008; 3,23)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
	13-17 tyg.		2 (2,1)	95	1 (2,1)	48	1,01 (0,09; 11,43)	0,0002 (-0,05; 0,05)	NIE
	17-38 tyg.		0 (0,0)	95	1 (2,1)	48	0,05 (0,0008; 3,23)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	38 tyg.		2 (2,1)	95	3 (6,3)	48	0,32 (0,05; 2,00)	-0,04 (-0,12; 0,03)	NIE
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	17 tyg.	TEAE	2 (2,1)	95	2 (4,2)	48	0,49 (0,07; 3,62)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Mięśniak wystający przez szyjkę macicy*	0 (0,0)	95	1 (2,1)	48	0,05 (0,0008; 3,23)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
	13-17 tyg.	Rak piersi**	0 (0,0)	95	1 (2,1)	48	0,05 (0,0008; 3,23)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>									
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Krwawienie z macicy	0 (0,0)	95	0 (0,0)	48	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	13-17 tyg.		1 (1,1)***	95	0 (0,0)	48	4,51 (0,07; 285,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	17-38 tyg.		0 (0,0)	95	0 (0,0)	48	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	13-17 tyg.	Krwawienie z jajnika^	1 (1,1)	95	0 (0,0)	48	4,51 (0,07; 285,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	17-38 tyg.	Krwotoki menstruacyjne	0 (0,0)	95	1 (2,1)	48	0,05 (0,0008; 3,23)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

\*na podstawie danych przedstawionych w *EMA 2011* zdarzenie wystąpiło w czasie pierwszych 26 dni leczenia; zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, zdarzenie ustąpiło

\*\*na podstawie danych przedstawionych w *EMA 2011* zdarzenie wystąpiło w czasie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniej dawki leku; zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, zdarzenie nie ustąpiło

\*\*\*na podstawie danych przedstawionych w *EMA 2011* zdarzenie wystąpiło w czasie 14 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku; zdarzenie o umiarkowanym stopniu nasilenia, zdarzenie ustąpiło

^ na podstawie danych przedstawionych w *EMA 2011* zdarzenie wystąpiło w czasie 21 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku; zdarzenie o łagodnym stopniu nasilenia, które wystąpiło wtórnie po pęknięciu torbIELI jajnika, zdarzenie ustąpiło

### 6.3.5. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

W czasie 17-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano w badaniu *PEARL I* istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną i kontrolną w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia – zdarzenia te występowały jedynie odpowiednio u 3,2% oraz 6,3% chorych w grupach. W badaniu nie raportowano żadnego przypadku bólu głowy o ciężkim stopniu nasilenia.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.



**Tabela 38.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem									
PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.	TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	3 (3,2)	95	3 (6,3)	48	0,49 (0,09; 2,52)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE
		Ból głowy o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	95	0 (0,0)	48	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

### 6.3.6. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Donnez 2012a* podano informację, iż przedstawiane będą wszystkie zdarzenia niepożądane które wystąpiły u  $\geq 3\%$  chorych w grupie badanej lub kontrolnej, ostatecznie przedstawiono jednak zdarzenia występujące także z mniejszą częstością.

Warto zaznaczyć, że częstość występowania uderzeń gorąca w obu grupach była niska ( $< 3\%$  chorych), jednak zgodnie z informacją powyżej nie podano dokładnej częstości występowania tego zdarzenia.

W czasie 17 tygodni okresu obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem (w tym zdarzenia powstałe w czasie trwania leczenia) występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej. Istotnych statystycznie różnic między grupą UPA i NPCH nie wykazano także w przypadku żadnego ze zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach poszczególnych kategorii. Najczęściej odnotowywano zaburzenia układu rozrodczego i piersi (odpowiednio 15% i 13% w grupie badanej i kontrolnej)

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 39.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Populacja ogółem</b>									
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	17 tyg.	TEAE*	47 (49,5)	95	22 (45,8)	48	1,16 (0,58; 2,32)	0,04 (-0,14; 0,21)	NIE
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>		Ogółem	48 (50,5)	95	24 (50,0)	48	1,02 (0,51; 2,04)	0,01 (-0,17; 0,18)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	17 tyg.	TEAE	8 (8,4)	95	3 (6,3)	48	1,38 (0,35; 5,45)	0,02 (-0,07; 0,11)	NIE
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>		Zapalenie nosogardzieli	3 (3,2)	95	0 (0,0)	48	4,60 (0,41; 51,42)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
		Grypa	1 (1,1)	95	1 (2,1)	48	0,50 (0,03; 8,17)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>									
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	17 tyg.	TEAE	5 (5,3)	95	1 (2,1)	48	2,61 (0,30; 23,00)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>		Niedoczynność tarczycy	2 (2,1)	95	0 (0,0)	48	4,55 (0,24; 86,59)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	17 tyg.	TEAE	7 (7,4)	95	2 (4,2)	48	1,83 (0,37; 9,17)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	17 tyg.	Hipercholesterolemia	3 (3,2)	95	1 (2,1)	48	1,53 (0,16; 15,14)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
		Hipertriglicydemia	3 (3,2)	95	1 (2,1)	48	1,53 (0,16; 15,14)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	17 tyg.	TEAE	4 (4,2)	95	3 (6,3)	48	0,66 (0,14; 3,07)	-0,02 (-0,10; 0,06)	NIE
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>		Ból głowy	4 (4,2)**	95	2 (4,2)**	48	1,01 (0,18; 5,73)	0,0004 (-0,07; 0,07)	NIE
		Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )	1 (1,1)	95	0 (0,0)	48	4,51 (0,07; 285,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.	TEAE	9 (9,5)	95	3 (6,3)	48	1,57 (0,40; 6,09)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE
PEARL I (Donnez 2012a)		Zaparcia	4 (4,2)	95	1 (2,1)	48	2,07 (0,22; 19,01)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
		Ból podbrzusza	2 (2,1)	95	2 (4,2)	48	0,49 (0,07; 3,62)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>									
PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.	TEAE	14 (14,7)	95	6 (12,5)	48	1,21 (0,43; 3,38)	0,02 (-0,10; 0,14)	NIE
PEARL I (Donnez 2012a)		Ból piersi, tkliwość lub dyskomfort	2 (2,1)	95	0 (0,0)	48	4,55 (0,24; 86,59)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
		Bolesne menstruacje	0 (0,0)	95	2 (4,2)	48	0,05 (0,003; 0,95)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.	TEAE	5 (5,3)	95	2 (4,2)	48	1,28 (0,24; 6,84)	0,01 (-0,06; 0,08)	NIE
PEARL I (Donnez 2012a)		Gorączka	3 (3,2)	95	2 (4,2)	48	0,75 (0,12; 4,65)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE

\*większość zdarzeń oceniono jako zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia

\*\*żadne ze zdarzeń nie miało ciężkiego stopnia nasilenia

### 6.3.7. Transfuzje krwi

W badaniu PEARL I zarówno dla 13 jak i dla 17 tygodni okresu obserwacji nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną i kontrolną dla częstości przeprowadzania transfuzji krwi.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 40.**  
**Częstość przeprowadzania transfuzji krwi**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Populacja ogółem</b>									
PEARL I (EMA 2011)	13 tyg.	Transfuzja krwi	0 (0,0)	95	0 (0,0)	48	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	17 tyg.		1 (1,1)*	95	0 (0,0)	48	4,51 (0,07; 285,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE

\*chorej podano 1 050 ml czerwonych krwinek w dniu po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego; w tym samym dniu u chorej wykonano histerektomię laparoskopową

### 6.3.8. Ocena endometrium

Według informacji przedstawionych w *ChPL Esmya®* octan uliprystalu wykazuje szczególne działanie farmakodynamiczne na endometrium – u chorych, które stosują UPA można zaobserwować zmiany w obrazie histologicznym endometrium (PAEC). Wyniki biopsji endometrium z PAEC odbiegają od aktualnej klasyfikacji, dochodzi bowiem do niesynchronicznego wzrostu części gruczołowej i stromy. Co ważne po przerwaniu leczenia zmiany te są odwracalne i nie należy mylić ich z przerostem endometrium.

W przypadku przerostu endometrium (bez nietypowości) zalecane jest monitorowanie zgodnie ze zwykłą praktyką kliniczną (np. badanie kontrolne 3 miesiące później). W przypadku odbiegającego od normy przerostu endometrium, należy przeprowadzić badania i leczenie zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną.

#### 6.3.8.1. Grubość endometrium

W badaniu *PEARL I* zarówno w przypadku populacji ogółem jak i chorych, u których nie wykonano operacji po zakończeniu terapii nie odnotowano istotnej statycznie różnicy między grupą badaną i kontrolną dla średniej grubości endometrium, zarówno po 13-tygodniowym okresie aktywnego leczenia jak i w 38. tygodniu okresu obserwacji. Warto zwrócić uwagę na fakt, że grubość endometrium w grupie przyjmującej UPA ulegała zmniejszeniu w sposób analogiczny jak w grupie kontrolnej i już po 25 tygodniach od zakończenia leczenia nie obserwowano pogrubienia endometrium.

Należy nadmienić, że zgodnie z informacją pochodzącą z *ChPL Esmya®* jeśli pogrubienie endometrium utrzymuje się przez okres powyżej 3 miesięcy od zakończenia cyklu leczenia, może zająć konieczność zbadania przyczyny w ramach standardowego postępowania klinicznego w celu wykluczenia innych chorób podstawowych. Jak wynika z danych z badania

*PEARL I*, nie obserwowano utrzymującego się pogrubienia endometrium w czasie trwania badania.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 41.**  
**Grubość endometrium**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ogółem								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Grubość endometrium [mm]	8,67 (6,12)	95	8,22 (3,46)	48	0,45 (-1,12; 2,02)	NIE
Chore, u których nie wykonano histerektomii, miomektomii lub UAE po zakończeniu terapii								
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	38 tyg.	Grubość endometrium [mm]	7,1 (4,0)	49	8,2 (4,3)	26	-1,10 (-3,10; 0,90)	NIE
Chore, u których nie wykonano histerektomii lub ablacji endometrium								
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	13 tyg.	Grubość endometrium [mm]	8,4 (5,7)	58*	8,7 (3,5)	30	-0,30 (-2,23; 1,63)	NIE
	38 tyg.		6,8 (3,8)	49**	7,8 (4,2)	30*	-1,00 (-2,84; 0,84)	NIE

\*utracono dane dla N=2 chorych

\*\*utracono dane dla N=11 chorych

Brak jest jednoznacznych danych dla górnej granicy normy dla wartości grubości endometrium u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Jednak zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Radiologów przyjmuje się, iż grubość powyżej 16 mm może wskazywać na powstanie zmian patologicznych.

W 13. tygodniu trwania badania *PEARL I* u chorych stosujących UPA istotnie statystycznie częściej odnotowano grubość endometrium powyżej 16 mm. Brak jednak danych po 38. tygodniu obserwacji pozwalających stwierdzić, czy grubość endometrium uległa zmniejszeniu. Należy jednak zauważyć, że w przypadku kobiet, u których nie wykonano histerektomii, miomektomii lub UAE po zakończeniu terapii w 38. tygodniu trwania badania nie wykazano już występowania istotnych różnic między grupą UPA i NPCH dla częstości występowania grubości endometrium powyżej 16 mm. Warto także nadmienić, że częstość występowania grubości endometrium powyżej 16 mm w 38. tygodniu badania (niezależnie od podgrupy) była

---

niewielka (3-5%). Oznacza to, iż zwiększenie grubości endometrium w czasie terapii UPA jest procesem odwracalnym i charakterystycznym dla tej terapii.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 42.**  
**Częstość występowania poszczególnych grubości endometrium**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Populacja ogółem</b>										
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	13 tyg.	Grubość endometrium [mm]	≤4	14 (15,7)	89	5 (10,6)	47	1,57 (0,53; 4,66)	0,05 (-0,07; 0,17)	NIE
			>4 - ≤16	65 (73,0)		41 (87,2)		0,40 (0,15; 1,05)	-0,14 (-0,27; -0,01)	TAK
			>16	10 (11,2)		1 (2,1)		5,82 (0,72; 46,96)	0,09 (0,01; 0,17)	TAK
<b>Chore, u których nie wykonano histerektomii, miomektomii lub UAE po zakończeniu terapii</b>										
<i>PEARL I (Donnez 2012a)</i>	38 tyg.	Grubość endometrium [mm]	≤4	8 (19,0)	42	4 (16,7)	24	1,18 (0,31; 4,41)	0,02 (-0,17; 0,21)	NIE
			>4 - ≤16	32 (76,2)		19 (79,2)		0,84 (0,25; 2,84)	-0,03 (-0,24; 0,18)	NIE
			>16	2 (4,8)		1 (4,2)		1,15 (0,10; 13,39)	0,01 (-0,10; 0,11)	NIE
<b>Chore, u których nie wykonano histerektomii lub ablacji endometrium po zakończeniu terapii</b>										
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	13 tyg.	Grubość endometrium [mm]	≤4	11 (19,0)	58*	3 (10,0)	30	2,11 (0,54; 8,22)	0,09 (-0,06; 0,24)	NIE
			>4 - ≤16	41 (70,7)		26 (86,7)		0,37 (0,11; 1,23)	-0,16 (-0,33; 0,01)	NIE
			>16	6 (10,3)		1 (3,3)		3,35 (0,38; 29,17)	0,07 (-0,03; 0,17)	NIE
	38 tyg.	Grubość endometrium [mm]	≤4	10 (20,4)	49**	6 (20,0)	30*	1,03 (0,33; 3,18)	0,004 (-0,18; 0,19)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
			>4 - ≤16	37 (75,5)		21 (70,0)		1,32 (0,48; 3,65)	0,06 (-0,15; 0,26)	NIE
			>16	2 (4,1)		1 (3,3)		1,23 (0,11; 14,22)	0,01 (-0,08; 0,09)	NIE

\*utracono dane dla N=2 chorych

\*\*utracono dane dla N=11 chorych



---

### **6.3.8.2. Wynik biopsji endometrium**

Zgodnie z wynikiem biopsji endometrium (w populacji ogółem jak i w wydzielonej podgrupie) odnotowano występowanie łagodnych zmian w endometrium u wszystkich chorych, u których pobrane próbki kwalifikowały się do analizy – zarówno w grupie UPA jak i w grupie NPCH. Stosowanie UPA nie powodowało wystąpienia hiperplazji, zmian przednowotworowych czy nowotworów złośliwych. Zaobserwowano tylko 1 przypadek wystąpienia łagodnego polipa, który utrzymywał się do 38. tygodnia badania. Nie odnotowano różnic między ocenianymi grupami, które były istotne statystycznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 43.**  
**Częstość występowania poszczególnych wyników biopsji endometrium**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*			
Populacja ogółem										
PEARL I (EMA 2011)	13 tyg.	Zmiany łagodne**	Łagodne zmiany w endometrium	78 (100,0)	78	39 (100,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
PEARL I (Donnez 2012a)		Ogółem	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE	
PEARL I (EMA 2011)		Hiperplazja**	Prosta, bez cech atypowych	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
			Złożona, bez cech atypowych	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
			Prosta, cechy atypowe	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
			Złożona, cechy atypowe	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
PEARL I (Donnez 2012a)		38 tyg.		0 (0,0)	78	1 (2,6)	39	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,09; 0,04)	NIE
		Zmiany przednowotworowe	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE	
PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	Nowotwór złośliwy**	Ogółem	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
PEARL I (EMA 2011)			Gruczolakorak endometrium	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N*	n (%)	N*				
			Inny nowotwór złośliwy	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE	
			Polipy**	Brak	77 (98,7)	78	39 (100,0)	39	0,65 (0,03; 16,43)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
				Łagodne	1 (1,3)	78	0 (0,0)	39	4,48 (0,07; 286,49)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
				Hiperplastyczne	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
				O cechach nowotworu złośliwego	0 (0,0)	78	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
Chore, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium po zakończeniu terapii											
PEARL I (EMA 2011)	13 tyg.	Zmiany łagodne**	Łagodne zmiany w endometrium	62 (100,0)	62	31 (100,0)	31	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE	
			Hiperplazja**	Ogółem	0 (0,0)	62	0 (0,0)	31	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Polipy**	Brak	61 (98,4)	62	31 (100,0)	31	0,65 (0,03; 16,44)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE	
			Łagodne	1 (1,6)	62	0 (0,0)	31	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE	
	38 tyg.	Zmiany łagodne**	Łagodne zmiany w endometrium	60 (100,0)	60	29 (96,7)	30	6,15 (0,24; 155,65)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE	
		Hiperplazja**	Ogółem	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE	
Złożona, cechy atypowe			0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*			
		Polipy**	Brak	59 (98,3)	60	30 (100,0)	30	0,65 (0,03; 16,44)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
			Łagodne	1 (16,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE

\*chorzy, u których odnotowano odpowiednią jakość próbki według oceny  $\geq 1$  z 3 patologów

\*\*na podstawie zgodnej opinii 2 z 3 patologów (w przypadku rozbieżności w ocenie podawano bardziej krytyczny wynik)

---

### **6.3.8.3. Niefizjologiczne zmiany w endometrium związane z PAEC**

Po 13 tygodniach okresu obserwacji u chorych, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium istotną statystycznie różnicę między grupą badaną i kontrolną odnotowano dla: wystąpienia PAEC ogółem (zmiany niezaobserwowane przez żadnego z patologów, zmiany zaobserwowane przez 3 patologów), zmiany w nabłonku (zmiany niezaobserwowane przez żadnego z patologów, zmiany zaobserwowane przez 2 i 3 patologów), powstawania obszernych torbieli, rzadko występujących zmian naczyniowych (zmiany niezaobserwowane przez żadnego z patologów, zmiany zaobserwowane przez 2 patologów).

Należy jednak zauważyć, iż w 38. tygodniu okresu obserwacji istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano jedynie w przypadku powstawania obszernych torbieli (zmiany zaobserwowane przez 1 patologa świadczące na niekorzyść UPA). Warto nadmienić, że odsetek tych zmian uległ zmniejszeniu, zmiana ta była więc w pewnym stopniu odwracalna. Pozostałe zmiany były odwracalne.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 44.**

**Częstość występowania niefizjologicznych zmian w endometrium związanych z PAEC u chorych, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Liczba patologów, którzy zaobserwowali zmianę	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Chore, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium po zakończeniu terapii										
PEARL I (EMA 2011)	13 tyg.	PAEC ogółem*	0	10 (13,0)	77	20 (52,6)	38	0,13 (0,05; 0,34)	-0,40 (-0,57; -0,22)	TAK
			1	11 (14,3)	77	9 (23,7)	38	0,54 (0,20; 1,44)	-0,09 (-0,25; 0,06)	NIE
			2	14 (18,2)	77	3 (7,9)	38	2,59 (0,70; 9,64)	0,10 (-0,02; 0,22)	NIE
			3	32 (41,6)	77	0 (0,0)	38	7,78 (3,28; 18,44)	0,42 (0,30; 0,53)	TAK
		Zmiany w nabłonku	0	10 (13,0)	77	20 (52,6)	38	0,13 (0,05; 0,34)	-0,40 (-0,57; -0,22)	TAK
			1	12 (15,6)	77	10 (26,3)	38	0,52 (0,20; 1,34)	-0,11 (-0,27; 0,05)	NIE
			2	16 (20,8)	77	2 (5,3)	38	4,72 (1,03; 21,73)	0,16 (0,04; 0,27)	TAK
			3	29 (37,7)	77	0 (0,0)	38	7,24 (2,97; 17,65)	0,38 (0,26; 0,49)	TAK
		Powstawanie obszernych torbieli	0	27 (35,1)	77	31 (81,6)	38	0,12 (0,05; 0,31)	-0,47 (-0,63; -0,30)	TAK
			1	16 (20,8)	77	1 (2,6)	38	9,70 (1,24; 76,23)	0,18 (0,08; 0,29)	TAK
			2	7 (9,1)	77	0 (0,0)	38	4,84 (0,96; 24,40)	0,09 (0,02; 0,17)	TAK
			3	17 (22,1)	77	0 (0,0)	38	5,68 (1,91; 16,90)	0,22 (0,12; 0,32)	TAK
		Rzadko występujące zmiany naczyniowe	0	18 (23,4)	77	22 (57,9)	38	0,22 (0,10; 0,51)	-0,35 (-0,53; -0,16)	TAK
			1	22 (28,6)	77	8 (21,1)	38	1,50 (0,60; 3,78)	0,08 (-0,09; 0,24)	NIE
			2	23 (29,9)	77	2 (5,3)	38	7,67 (1,70; 34,54)	0,25 (0,12; 0,37)	TAK
			3	4 (5,2)	77	0 (0,0)	38	4,64 (0,56; 38,29)	0,05 (-0,01; 0,11)	NIE
	38 tyg.	PAEC ogółem	0	45 (58,4)	77	26 (68,4)	38	0,65 (0,29; 1,47)	-0,10 (-0,28; 0,08)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Liczba patologów, którzy zaobserwowali zmianę	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N					
PEARL I (EMA 2011)			1	12 (15,6)	77	4 (10,5)	38	1,57 (0,47; 5,24)	0,05 (-0,08; 0,18)	NIE		
			2	5 (6,5)	77	1 (2,6)	38	2,57 (0,29; 22,81)	0,04 (-0,04; 0,11)	NIE		
			3	1 (1,3)	77	0 (0,0)	38	4,45 (0,07; 287,25)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE		
		Zmiany w nabłonku	0	46 (59,7)	77	26 (68,4)	38	0,68 (0,30; 1,56)	-0,09 (-0,27; 0,10)	NIE		
			1	12 (15,6)	77	4 (10,5)	38	1,57 (0,47; 5,24)	0,05 (-0,08; 0,18)	NIE		
			2	4 (5,2)	77	1 (2,6)	38	2,03 (0,22; 18,79)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE		
		Powstawanie obszernych torbieli	3	1 (1,3)	77	0 (0,0)	38	4,45 (0,07; 287,25)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE		
			0	56 (72,7)	77	31 (81,6)	38	0,60 (0,23; 1,57)	-0,09 (-0,25; 0,07)	NIE		
			1	6 (7,8)	77	0 (0,0)	38	4,77 (0,84; 27,16)	0,08 (0,01; 0,15)	TAK		
			2	0 (0,0)	77	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE		
		Rzadko występujące zmiany naczyniowe	3	1 (1,3)	77	0 (0,0)	38	4,45 (0,07; 287,25)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE		
			0	52 (67,5)	77	27 (71,1)	38	0,85 (0,36; 1,98)	-0,04 (-0,21; 0,14)	NIE		
			1	8 (10,4)	77	4 (10,5)	38	0,99 (0,28; 3,50)	-0,001 (-0,12; 0,12)	NIE		
			2	3 (3,9)	77	0 (0,0)	38	4,57 (0,40; 51,80)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE		
					3	0 (0,0)	77	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

\*w publikacji *Donnez 2012a* wskazano, iż w 13 tyg. нефизјологічне зміны в ендометріумі однотовано у 62% хворих в групі баданої і у 6% в групі контрольної

### 6.3.9. Parametry laboratoryjne

W badaniu *PEARL I* dla żadnego z analizowanych parametrów laboratoryjnych w zakresie średniej zmiany wyniku względem wartości początkowych nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną i kontrolną. Mediana zmiany poziomu FSH była większa w grupie UPA niż w przypadku grupy NPCH. Niemniej jednak na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami w przypadku tego parametru nie było możliwe.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 45.**  
**Zmiana poziomów parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ogółem								
<i>PEARL I</i> (Donnez 2012a)	17 tyg.	Poziom estradiolu w surowicy [pg/ml]*	1,89 (0,38)	95	1,96 (0,34)	48	-0,07 (-0,19; 0,05)	NIE
	17 tyg.	Poziom kortykotropiny [pg/ml]*	1,20 (0,24)	95	1,23 (0,24)	48	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE
	17 tyg.	Poziom progesteronu [ng/ml]*	-0,04 (0,71)	95	-0,03 (0,70)	48	-0,01 (-0,25; 0,23)	NIE
	17 tyg.	Poziom prolaktyny [ng/ml]*	0,99 (0,22)	95	1,05 (0,25)	48	-0,06 (-0,14; 0,02)	NIE
	17 tyg.	Poziom glukozy [mmol/l]*	0,71 (0,04)	95	0,71 (0,04)	48	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	38 tyg.		0,70 (0,07)	95	0,70 (0,04)	48	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	17 tyg.	Poziom cholesterolu całkowitego [mmol/l]*	0,70 (0,08)	95	0,70 (0,09)	48	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	38 tyg.		0,70 (0,09)	95	0,69 (0,09)	48	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	17 tyg.	Poziom HDL [mmol/l]*	0,14 (0,10)	95	0,15 (0,12)	48	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
	38 tyg.		0,17 (0,11)	95	0,16 (0,11)	48	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	17 tyg.	Poziom LDL [mmol/l]*	0,47 (0,13)	95	0,47 (0,13)	48	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	38 tyg.		0,46 (0,13)	95	0,46 (0,14)	48	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
PEARL I (EMA 2011)	13 tyg.	Poziom FSH [mIU/ml]	2,80** (b/d)	95	1,85** (b/d)	48	0,95*** (n/o)	b/d

\*log<sub>10</sub>

\*\*mediana

\*\*\*różnica median

### 6.3.10. Obecność torbieli

W badaniu *PEARL I* analizowano częstość występowania torbieli jajnika o średnicy  $\geq 4$  cm utrzymujących się od kwalifikacji do badania. Zarówno w przypadku analizy dla populacji ogółem jak u chorych, u których stwierdzono nieprawidłowości w 13. tyg., nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą UPA i NPCH dla tego punktu końcowego. Torbiele jajnika o średnicy  $\geq 4$  cm stwierdzono jedynie u 2 chorych w grupie UPA oraz u 1 chorej w grupie NPCH.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 46.**  
**Częstość występowania torbieli jajnika  $\geq 4$  cm**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Populacja ogółem</b>									
PEARL I (EMA 2011)	13 tyg.*	Obecność torbieli jajnika $\geq 4$ cm utrzymujących się od kwalifikacji do badania	2 (2,1)	95	1 (2,1)	48	1,01 (0,09; 11,43)	0,0002 (-0,05; 0,05)	NIE
<b>Chore, u chorych stwierdzono nieprawidłowości w 13. tyg.</b>									
PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.**	Obecność torbieli jajnika $\geq 4$ cm utrzymujących się od kwalifikacji do badania	2 (2,1)	95	0 (0,0)	48	4,55 (0,24; 86,59)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE

\*na podstawie badania MRI

\*\*na podstawie badania USG

### 6.3.11. Przywrócenie menstruacji

W czasie 38 tygodni trwania badania, w podgrupie chorych, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium po zakończeniu terapii, przywrócenie menstruacji wykazano u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (około 98% chorych). Nie odnotowano zatem istotnej statystycznie różnicy między grupami dla tego punktu końcowego.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 47.**  
**Częstość przywrócenia menstruacji po zakończeniu terapii**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Chore, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium po zakończeniu terapii									
PEARL I (EMA 2011)	38 tyg.	Przywrócenie menstruacji	76 (98,7)	77	37 (97,4)*	38	2,05 (0,12; 33,76)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE

\*w publikacji wskazano 98%. Dla podanej wartości N obliczono wartość n, dla której odsetek jest najbliższy wartości 98%

Menstruacja powinna wystąpić w ciągu 4 tygodni od zakończenia każdego cyklu leczenia. Średni czas do wystąpienia pierwszej menstruacji po zakończeniu terapii u chorych, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium po zakończeniu terapii wynosił około 27-33 dni w grupie UPA oraz 22 dni w grupie kontrolnej. Należy przy tym zauważyć, iż u większości chorych w grupie NPCH, menstruacja występowała w czasie trwania badania. Widocznym jest jednak, że po zakończeniu leczenia UPA menstruacja powracała w czasie około 4 tygodni (zgodnie z *ChPL Esmya*®).

Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami dla tego punktu końcowego nie było możliwe.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 48.**

**Czas do wystąpienia pierwszej menstruacji po zakończeniu terapii**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Chore, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium po zakończeniu terapii								
PEARL I (EMA 2011)	38 tyg.	Czas do wystąpienia pierwszej menstruacji po zakończeniu terapii [dni]	27-33 (b/d)	77	22 (b/d)*	38	n/o	b/d

\*u większości chorych w grupie NPCH, menstruacja występowała w czasie trwania badania

---

## 6.4. Ocena skuteczności UPA+MIOM względem NPCH+MIOM

Skuteczność UPA+MIOM względem NPCH+MIOM oceniono na podstawie obserwacyjnego badania *Simone 2016*.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ całkowita resekcja mięśniaków;
- ⊗ kolejna operacja;
- ⊗ czas wykonywania miomektomii;
- ⊗ objętość wprowadzonego płynu;
- ⊗ objętość zaabsorbowanego płynu;
- ⊗ powikłania śródoperacyjne;
- ⊗ zadowolenie chorych z leczenia.

Nie analizowano punktów końcowych przedstawionych w publikacji wyłącznie dla jednej z badanych grup. W badaniu *Simone 2016* chore poddano obserwacji przez 13 tyg. w grupie UPA+MIOM lub w czasie do wykonania operacji (grupa NPCH+MIOM). Na potrzeby obliczeń NNT w niniejszej analizie przyjęto, iż 13-tygodniowy okres obserwacji obowiązuje dla obu grup.

Po operacji chore obserwowano przez kolejne 13 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 6.4.1. Całkowita resekcja mięśniaków macicy

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *Simone 2016* była częstość wykonywania całkowitej resekcji mięśniaków macicy. Odsetek chorych, u których możliwa była całkowita resekcja był istotnie statystycznie większy u chorych w grupie stosującej UPA przed miomektomią w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 49.**  
**Częstość wykonywania całkowitej resekcji mięśniaków macicy**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA +MIOM		NPCH +MIOM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Simone 2016</i>	13 tyg.	Całkowita resekcja mięśniaków macicy	23 (92,0)	25	17 (68,0)	25	5,41 (1,02; 28,79)	0,24 (0,03; 0,45)	5 (3; 34)	TAK

### 6.4.2. Kolejna operacja

Wykonanie kolejnej operacji zaoferowano wszystkim chorym, u których występowała bezpłodność w wywiadzie i po pierwszej operacji odnotowano występowanie mięśniaków szczątkowych o średnicy wynoszącej  $\geq 2$  cm.

W grupie stosującej UPA przed operacją u 2 chorych, u których nie wykonano całkowitej resekcji mięśniaków macicy, nie było konieczności przeprowadzenia kolejnej operacji. W grupie kontrolnej u 3 (37,5%) z 8 chorych, u których nie wykonano całkowitej resekcji mięśniaków macicy, przeprowadzono kolejną operację z uwagi na obecność mięśniaków szczątkowych o średnicy wynoszącej  $\geq 2$  cm.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 50.**  
**Częstość wykonywania kolejnej operacji**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MIOM		NPCH+MIOM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Chore, u których wykonano niecałkowitą resekcję mięśniaków macicy									
<i>Simone 2016</i>	13 tyg.	Kolejna operacja	0 (0,0)	2	3 (37,5)	8	0,20 (0,01; 4,96)	-0,38 (-0,90; 0,15)	NIE

### 6.4.3. Czas wykonywania miomektomii

Średni czas wykonywania miomektomii był istotnie statystycznie krótszy u chorych w grupie stosującej UPA przed operacją w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 51.**  
**Czas wykonywania miomektomii**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MIOM		NPCH+MIOM		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Simone 2016</i>	13 tyg.	Czas wykonywania miomektomii [min]	28,6 (13,0)	25	37,4 (17,6)	25	-8,80 (-17,38; -0,22)	TAK

#### 6.4.4. Objętość wprowadzonego płynu w czasie operacji

Objętość wprowadzonego płynu w czasie operacji była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 52.**  
**Objętość wprowadzonego płynu w czasie operacji**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MIOM		NPCH+MIOM		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Simone 2016</i>	13 tyg.	Objętość wprowadzonego płynu [ml]	15 156 (4 103)	25	14 300 (5 311)	25	856,00 (-1 774,77; 3 486,77)	NIE

#### 6.4.5. Objętość zaabsorbowanego płynu

W badaniu *Simone 2016* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie objętości zaabsorbowanego płynu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 53.**  
**Objętość zaabsorbowanego płynu**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MIOM		NPCH+MIOM		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Simone 2016</i>	13 tyg.	Objętość zaabsorbowanego płynu [ml]	498 (329)	25	637 (481)	25	-139,00 (-367,44; 89,44)	NIE

### 6.4.6. Powikłania śródoperacyjne i perforacja macicy

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania powikłań śródoperacyjnych.

W badaniu *Simone 2016* zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku perforacji macicy.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 54.**  
**Częstość występowania powikłań śródoperacyjnych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MIOM		NPCH+MIOM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Simone 2016</i>	13 tyg.	Powikłania śródoperacyjne	3 (12,0)*	25	1 (4,0)**	25	3,27 (0,32; 33,84)	0,08 (-0,07; 0,23)	NIE
		Perforacja macicy	0 (0,0)	25	0 (0,0)	25	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE

\*w tym odnotowano uszkodzenie szyjki macicy (1 chora), uszkodzenie waginalne spowodowane zastosowaniem retraktora (1 chora) oraz nieprawidłowe miejsce wykonywania operacji – niewymagające leczenia (ominięcie jamy otrzewnej u 1 chorej)

\*\*znaczące krwawienie z macicy po operacji, które ustąpiło bez konieczności wykonania transfuzji krwi

### 6.4.7. Zadowolenie chorych z leczenia

W okresie obserwacji po miomektomii odsetek kobiet zadowolonych z leczenia wśród chorych, u których występowało nieprawidłowe krwawienie z macicy przed operacją wynosił 81,0% w grupie stosującej UPA oraz 50,0% u chorych, u których nie zastosowano terapii UPA przed operacją. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 55.**  
**Częstość występowania zadowolenia chorych z leczenia**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MIOM		NPCH+MIOM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Chore, u których występowało nieprawidłowe krwawienie z macicy przed operacją										
<i>Simone 2016</i>	13 tyg. od miomektomii	Zadowolenie chorych z leczenia	17 (81,0)	21	9 (50,0)	18	4,25 (1,02; 17,73)	0,31 (0,02; 0,60)	4 (2; 50)	TAK



## 6.5. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Esmya®;
- ⊗ EPAR 2015;
- ⊗ CHMP 2011;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

### 6.5.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Esmya®* z 2016 r [82].

#### **Przeciwwskazaniami do zastosowania opiniowanego leku są:**

- ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊗ ciąża 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.

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:**

##### Środki antykoncepcyjne

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen, domaciczných wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen ani złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych. Chociaż u większości kobiet przyjmujących dawkę terapeutyczną octanu uliprystalu nie występuje owulacja, podczas jego przyjmowania zaleca się stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji.

---

### Zmiany endometrialne

Octan uliprystalu wykazuje szczególne działanie farmakodynamiczne na endometrium. U chorych leczonych octanem uliprystalu można zaobserwować zmiany w obrazie histologicznym endometrium, jednak po przerwaniu leczenia zmiany te są odwracalne. Takie zmiany w obrazie histologicznym określa się jako PAEC i nie należy mylić ich z przerostem endometrium.

W trakcie leczenia może wystąpić ponadto odwracalne zwiększenie grubości endometrium. W przypadku przerostu endometrium (bez nietypowości) zalecane jest monitorowanie zgodne ze zwykłą praktyką kliniczną (np. badanie kontrolne 3 miesiące później). W przypadku odbiegającego od normy przerostu endometrium, należy przeprowadzić badania i leczenie zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. Cykle leczenia nie powinny przekraczać 3 miesięcy, ponieważ nie jest znane ryzyko niekorzystnego wpływu na endometrium w przypadku kontynuowania leczenia bez przerwy.

### Profil krwawień

Przyjmowanie octanu uliprystalu prowadzi zwykle do znacznej redukcji utraty krwi miesięczkowej lub do braku miesiączki w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. W przypadku utrzymania się nadmiernego krwawienia chore powinny poinformować o tym lekarza. Miesiączka powinna wystąpić w czasie 4 tygodni od zakończenia każdego cyklu leczenia.

### Zaburzenie czynności nerek

Nie przewiduje się znaczącego wpływu zaburzenia czynności nerek na eliminację octanu uliprystalu. Ze względu na brak szczegółowych badań w tym zakresie, nie zaleca się stosowania octanu uliprystalu u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, za wyjątkiem sytuacji ścisłego monitorowania chorej.

### Zaburzenie czynności wątroby

Brak jest doświadczenia terapeutycznego w zakresie stosowania octanu uliprystalu u chorych z zaburzeniem czynności wątroby. Przewiduje się wpływ zaburzenia czynności wątroby na eliminację octanu uliprystalu, powodujący wzrost ekspozycji na jego działanie. Fakt ten nie jest uznawany za istotny klinicznie w przypadku chorych z łagodnym zaburzeniem czynności

---

---

wątroby. Stosowanie octanu uliprystalu nie jest zalecane u chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, za wyjątkiem sytuacji ścisłego monitorowania chorej.

#### Stosowanie innych produktów leczniczych

Jednoczesne podawanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów enzymu cytochromu P typu 3A4 (CYP3A4) oraz silnych induktorów CYP3A4 z octanem uliprystalu nie jest zalecane.

#### Astma oskrzelowa

Nie zaleca się stosowania u kobiet z ciężką astmą oskrzelową niedostatecznie wyrównaną za pomocą doustnie przyjmowanych glikokortykosteroidów.

#### **Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu zostało poddane ocenie u 1 053 kobiet z mięśniakami macicy leczonych octanem uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg w ramach badań III fazy. Najczęściej w badaniach klinicznych obserwowano brak miesiączki (79,2%), co jest uznawane za pożądany skutek dla chorych. W przeważającej większości działania niepożądane miały nasilenie łagodne i umiarkowane (95,0%), nie powodowały konieczności zaprzestania przyjmowania produktu leczniczego (98,0%) i ustępowały samoistnie.

Podczas stosowania 1 cyklu leczenia bardzo często ( $\geq 1/10$ ) stwierdzano: brak miesiączki oraz wzrost grubości endometrium. Z kolei często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) raportowano: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle brzucha, nudności, trądzik, bóle mięśniowo-szkieletowe, uderzenia gorąca, bóle w obrębie miednicy, torbiel jajnika, tkliwość/ból piersi, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała.

#### *Wzrost grubości endometrium*

U 10–15% chorych leczonych octanem uliprystalu zaobserwowano wzrost grubości endometrium ( $> 16$  mm na podstawie badania ultrasonograficznego lub metodą rezonansu magnetycznego pod koniec leczenia) do czasu zakończenia pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia. Wzrost grubości endometrium jest odwracalny, a miesiączka powraca po zaprzestaniu leczenia.

---

---

Dodatkowo obserwuje się odwracalne zmiany w endometrium określane jako PAEC i nie są to zmiany związane z przerostem endometrium.

#### *Uderzenia gorąca*

Występowanie uderzeń gorąca zgłaszało 8,1% chorych, dane te różniły się jednak między sobą w poszczególnych badaniach. W badaniu *PEARL II* wskaźniki te wynosiły 24% (10,5% dla umiarkowanych lub ciężkich) w przypadku UPA i 60,4% (39,6% dla umiarkowanych i ciężkich) w przypadku leuproreliny. W badaniu *PEARL I* wskaźnik występowania uderzeń gorąca wynosił 1,0% dla UPA i 0% dla NPCH.

Podczas pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia w ramach dwóch długoterminowych badań klinicznych fazy III częstotliwość występowania wyniosła odpowiednio 5,3% i 5,8% w przypadku UPA.

#### *Ból głowy*

U 5,8% pacjentek odnotowano występowanie łagodnych lub umiarkowanie silnych bólów głowy.

#### *Torbiel jajnika*

Obecność funkcjonalnych torbieli jajników obserwowano w trakcie i po zakończeniu leczenia u 1,0% chorych i w większości przypadków ustępowały one samoistnie w ciągu kilku tygodni.

#### *Krwawienia z macicy*

U chorych, u których występują obfite krwawienia miesięczkowe z powodu mięśniaków macicy, występuje ryzyko nadmiernego krwawienia, które może wymagać interwencji chirurgicznej. Odnotowano kilka takich przypadków podczas leczenia za pomocą octanu uliprystalu lub w ciągu 2–3 miesięcy po zakończeniu przyjmowania octanu uliprystalu.

### **6.5.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu *EPAR* 2015**

Na podstawie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczącego leku Esmya® [83] określono ryzyko wiążące się ze stosowaniem opiniowanego leku.

---

---

Najczęstsze działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 10 chorych) to brak miesiączki i zwiększenie grubości endometrium (zwiększenie grubości błony wyściełającej macicę).

Leku Esmya® nie można stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet karmiących piersią, u chorych z krwawieniem z dróg rodnych o niewyjaśnionej przyczynie lub z jakichkolwiek przyczyn innych niż mięśniaki macicy oraz u kobiet z nowotworem złośliwym macicy, szyjki macicy, jajnika lub piersi.

Nie zgłoszono poważniejszych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa. Chociaż u niektórych chorych obserwowano zwiększenie grubości endometrium, zazwyczaj ustępowało ono po zakończeniu leczenia.

### **6.5.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu CHMP 2011**

W dokumencie przygotowanym przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dla leku Esmya® [84] przedstawiono wnioski dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania octanu uliprystalu oraz stosunek korzyści do ryzyka związany z jego stosowaniem.

Profil bezpieczeństwa leku Esmya® został uznany za akceptowalny, w badaniach klinicznych nie odnotowano nieznanymi wcześniej zdarzeń niepożądanych. Dla opiniowanego leku (w dawce 10 mg) zostało przeprowadzone badanie III fazy, w którym pokazany jest efekt długotrwałego leczenia w długim okresie obserwacji (*PEARL III*, NCT01252069), badanie to zostało dodatkowo przedłużone (*PEARL III*, NCT01642472). Wyniki tego badania jednoznacznie pokazują, że ryzyko związane z niewłaściwie kontrolowaną zwiększającą się grubością endometrium nie jest znaczące – nie stwierdzono konieczności interwencji medycznej czy konieczności leczenia. Wyniki pokazują także, że istnieje ryzyko błędnej diagnozy zmian w endometrium – trudności w rozróżnieniu PEAC od hiperplazji. Dodatkowo, w trwającym badaniu obserwacyjnym (*PREMYA*, NCT01635452) oceniono wpływ leczenia przedoperacyjnego za pomocą UPA na operacje, opóźnienia w diagnozie atypowych hiperplazji endometrium lub gruczolakoraka oraz zebrano szerokie informacje o stosowaniu poza analizowanym wskazaniem – powyżej 3 miesięcy.

---

---

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Esmya® jest pozytywny. Korzyści kliniczne są odpowiednio udowodnione i nie ma większych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania UPA.

### 6.5.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [85] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania UPA w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do kwietnia 2016 r. dane zebrano od 312 chorych.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas stosowania octanu uliprystalu to:

- ⊕ zaburzenia układu rozrodczego i piersi, w tym najczęściej:
    - ⊙ krwotok z macicy (37 przypadków), zwiększona grubość endometrium (15 przypadków), brak menstruacji (12 przypadków), krwotok miesięczkowy (11 przypadków), krwotok pochwowy (11 przypadków) i metrorrhagia (acykliczne, przedłużające się krwawienia z macicy, 10 przypadków);
  - ⊕ nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele), w tym najczęściej:
    - ⊙ mięśniak macicy (33 przypadki) i wydalenie mięśniaka macicy (11 przypadków);
  - ⊕ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym najczęściej:
    - ⊙ nieskuteczność leku (12 przypadków) i ból (11 przypadków);
  - ⊕ urazy zatrucia i powikłania po zabiegach, w tym najczęściej:
    - ⊙ komplikacje w procedurach (11 przypadków);
  - ⊕ zaburzenia układu nerwowego, w tym najczęściej:
    - ⊙ ból głowy (17 przypadków) i zawroty głowy (ang. *dizziness*, 13 przypadków).
-

---

## 7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ wnioskowanie w analizie oparte jest w głównej mierze tylko na 1 badaniu randomizowanym i 1 badaniu obserwacyjnym, podczas gdy odnaleziono badania trwające (randomizowane jak i obserwacyjne), które mogą stanowić uzupełnienie niniejszej analizy;
  - ⊗ plan badania *PEARL I* nie pozwala na wiarygodną ocenę skuteczności UPA w zakresie wpływu na operacje (wybór rodzaju operacji, przebieg i rekonwalescencja po operacji);
  - ⊗ w badaniu *PEARL I* nie wskazano w jakiej fazie cyklu menstruacyjnego dokonywano pomiaru grubości endometrium podczas kwalifikacji do badania, a jest to istotne w określeniu czy grubość znajdowała się w granicach normy i czy w trakcie stosowania leku, który wpływa na grubość endometrium, grubość ta uległa znacznemu zwiększeniu;
  - ⊗ dane w podgrupach wydzielonych w badaniu *PEARL I* nie pozwalają na wiarygodną ocenę istotności statystycznej dla różnicy między grupami w 38. tygodniu badania – autorzy publikacji nie podali jednak przyczyny;
  - ⊗ autorzy badania eksperymentalnego zaplanowali w protokole analizę podgrup chorych, które miały przeprowadzoną operację mięśniaków macicy (lub tej operacji nie przeszły), ostatecznie przedstawiono jednak dane także dla innej podgrupy;
  - ⊗ w badaniu *Simone 2016* dla danych zbieranych w czasie do przeprowadzenia operacji znany jest okres obserwacji jedynie dla grupy przyjmującej UPA, chore z grupy kontrolnej były kierowane bezpośrednio na operację (brak danych ile czasu oczekiwały na operację);
  - ⊗ część wyników w analizie została przedstawiona na podstawie odczytów z wykresu, dane te mogą być obarczone błędem, zwłaszcza gdy wykres był niskiej jakości;
  - ⊗ odnotowano rozbieżności między danymi przedstawionymi w głównej publikacji do badania *PEARL I* a danymi zamieszczonymi w *EMA 2011*;
  - ⊗ stratyfikacja w badaniu *PEARL I* została przeprowadzona m.in. z uwzględnieniem zróżnicowania na kobiety rasy czarnej oraz pozostałe, należy jednak zaznaczyć, że w badaniu nie uczestniczyła żadna kobieta rasy czarnej;
-



- ⊗ w badaniu *PEARL I* część chorych była w innym wieku niż wiek rozrodczy (po około 10% w każdej grupie);
- ⊗ część danych z badań uniemożliwia ocenę istotności statystycznej dla różnicy między grupami lub podana jest jedynie dla jednej z grup uczestniczących w badaniu;
- ⊗ w publikacji do badania *PEARL I* podano informację, że zdarzenia niepożądane raportowano u  $\geq 3\%$  chorych w którejkolwiek z grup, ostatecznie w kilku przypadkach podano jednak częstość występowania zdarzeń niepożądanych, gdy była ona niższa niż 3% w którejkolwiek z grup; nie wskazano przy tym dokładnej częstości występowania uderzeń gorąca argumentując, iż pojawiały się one u mniej niż 3% chorych;
- ⊗ badanie *Simone 2016* ma charakter retrospektywny i nie było zaślepienie, mogło to mieć wpływ na przebieg operacji (przykładowo lekarze mogli spodziewać się grubszego endometrium i inaczej planować operacje); ponadto, w badaniu tym moc testu statystycznego była zbyt niska, by móc w sposób wiarygodny określić istotność statystyczną dla różnicy między grupami w przypadku zdarzeń o niskiej częstości, takich jak perforacja macicy.

## 8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie octanu uliprystalu 5 mg względem terapii stosowanej aktualnie w polskiej praktyce klinicznej niezawierającej leczenia przygotowującego do operacji – NPCH. Odnaleziono dowody naukowe umożliwiły porównanie bezpośrednio opiniowanej technologii medycznej względem wskazanego komparatora w warunkach badania klinicznego (1 badanie RCT) jak i w praktyce (1 badanie obserwacyjne). Dowody naukowe pochodzące z odnalezionych badań uzupełniono dodatkową analizą bezpieczeństwa opiniowanej technologii medycznej.

**Badanie randomizowane przeprowadzono z zaślepieniem, co oznacza, że grupa kontrolna otrzymywała PLC. Ponadto, w obu grupach chore mogły otrzymywać określone w protokole leczenie objawowe. Dla uproszczenia grupę badaną i kontrolną w tym badaniu nazywano odpowiednio UPA i NPCH, należy jednak pamiętać, że chore w grupie kontrolnej otrzymywały w celu zaślepienia PLC.**



---

## Skuteczność

Celem badania eksperymentalnego *PEARL I* (porównanie UPA 5 mg vs NPCH) była ocena wpływu UPA na wielkość mięśniaków i krwawienia z macicy. Dodatkowo, w ramach eksploracyjnych punktów końcowych oceniono częstość oraz rodzaj przeprowadzonych operacji. Należy mieć jednak na względzie fakt, że badanie to nie zostało zaprojektowane tak, by wyniki dla punktów końcowych związanych z operacją można było uznać za wiarygodne. Przystąpienie do operacji nie było obligatoryjne, ponadto praktyka przeprowadzania operacji znacznie różni się między ośrodkami (w jednych nie przeprowadzono żadnej operacji, z kolei w innych u prawie każdej chorej operację wykonano). Autorzy badania zaplanowali wyszczególnienie podgrupy chorych, u których operacja została przeprowadzona.

Wyniki uzyskane w badaniu *PEARL I* pozwalają na wnioskowanie, iż UPA 5 mg w sposób istotny (statystycznie i klinicznie) **poprawia jakość życia** chorych z mięśniakami macicy. Należy zaznaczyć, że nie ma zwalidowanego kwestionariusza oceniającego jakość życia w sposób specyficzny w analizowanej populacji chorych, dlatego w badaniu wykorzystano kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy stworzony przez sponsora badania. Wykazano także, że UPA 5 mg **zmniejsza nasilenie bólu** w sposób istotny klinicznie (nie odnotowano jednak, by uzyskany wynik istotnie statystycznie różnił się od wyniku uzyskanego w grupie niestosującej UPA).

**Udowodniono skuteczne działanie octanu uliprystalu w zakresie redukcji krwawienia z macicy.** Wyniki badania *PEARL I* wskazują, iż po zastosowaniu UPA 5 mg częstość występowania krwawienia zbliżonego do krwawienia występującego w zdrowej populacji chorych (PBAC <75 pkt.) była istotnie statystycznie większa niż w grupie kobiet nieotrzymujących UPA. Takie same wnioski można wyciągnąć podczas analizy podgrupy chorych, u których wykonano operacje. Uzyskane wyniki świadczą o dużej sile interwencji, a różnica między UPA a NPCH jest najprawdopodobniej istotna klinicznie. Należy także nadmienić, iż UPA bardzo szybko hamuje krwawienia z macicy, wyniki badania *PEARL I* pokazują, iż już w 8. dniu terapii u 75% kobiet leczonych octanem uliprystalu krwawienia oceniono na <75 pkt w PBAC. W tym czasie redukcję krwawień do tego stopnia obserwowano jedynie u 6% chorych w grupie NPCH. W analizowanej populacji chorych istotą leczenia jest redukcja krwawienia z macicy, uważa się że całkowite zatrzymanie krwawienia podczas przygotowywania chorej do operacji także jest zjawiskiem pożądanym. Wśród chorych

---

---

przyjmujących UPA odnotowano statystycznie istotnie częstsze występowanie wtórnego braku menstruacji niż w grupie bez leczenia przygotowującego do operacji. Stwierdzono dużą siłę interwencji, a odnotowana różnica między grupami jest najprawdopodobniej istotna klinicznie. Ważnym jest fakt, że u około 50% chorych w grupie UPA wtórny brak menstruacji wystąpił już w czasie pierwszych 10 dni terapii. Podczas analizy zmiany wyniku w kwestionariuszu PBAC względem wartości początkowych również odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą badaną a kontrolną. Uzyskana różnica, świadcząca na korzyść terapii z zastosowaniem UPA 5 mg jest najprawdopodobniej istotna klinicznie. Ocena schematu krwawień według Balsey'a wraz z analizą czynników wpływających na krwawienia wskazuje na znaczną przewagę UPA 5 mg nad NPCH (siła interwencji jest duża), szczególnie gdy u chorych stwierdza się: PBAC >60 pkt w trakcie leczenia, brak PAEC oraz obecność mięśniaka o usytuowaniu podśluzówkowym.

Zmniejszenie objętości mięśniaków macicy w opisywanej populacji chorych jest głównym wyznacznikiem skuteczności leczenia. Stosowanie UPA 5 mg pozwala na **znaczne zmniejszenie całkowitej objętości mięśniaków macicy** względem NPCH (uzyskane różnice są istotne statystycznie). Ponadto, stosowanie opiniowanej technologii medycznej pozwoliło na znacznie częstsze uzyskanie istotnej klinicznie redukcji objętości mięśniaków macicy.

Objętość mięśniaków macicy wpływa pośrednio na objętość macicy, konsekwentnie więc wśród chorych uczestniczących w badaniu *PEARL I* odnotowano, iż UPA 5 mg wraz ze zmniejszeniem objętości mięśniaków **zmniejsza objętość macicy**, podczas gdy w grupie NPCH nie obserwowano zmniejszenia tego narządu (różnica między grupami jest statystycznie istotna). Po zastosowaniu UPA 5 mg odnotowano częstsze występowanie klinicznie istotnego zmniejszenia objętości macicy względem grupy kontrolnej. Z kolei deformacja macicy występowała ze zbliżoną częstością w obydwu badanych grupach.

Nasilone krwawienia z macicy związane z obecnością mięśniaków wiążą się z występowaniem niedokrwistości, definiowanej jako poziom Hb  $\leq 10,2$  g/dl. Podczas stosowania UPA 5 mg obserwowano, iż **poziom Hb oraz hematokrytu zbliżyły się do wartości uznawanych za normę** (różnice między UPA a NPCH są statystycznie istotne). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami w zmianach poziomu ferrytyny względem wartości początkowych. Różnic nie należało się jednak spodziewać ze względu na suplementację żelazem w czasie trwania badania w obydwu analizowanych grupach.

---

---

Jak wspomniano wcześniej, w badaniu *PEARL I* analiza częstości i rodzaju wykonywanych operacji oparta była jedynie o eksploracyjne punkty końcowe. Zidentyfikowano czynniki, które skutecznie wpłynęły na uzyskane wyniki, obniżając tym samym ich wiarygodność (m.in. możliwość odstąpienia od zaplanowanej operacji oraz zróżnicowana praktyka dotycząca podejmowania decyzji o operacjach w różnych ośrodkach).

Efektywność praktyczną UPA 5 mg względem wskazanego komparatora oceniono na podstawie badania *Simone 2016* (porównanie UPA 5 mg + MIOM vs NPCH + MIOM), którego celem była ocena przedoperacyjnego leczenia chorych, które poddano miomektomii, za pomocą punktów końcowych związanych z operacją. Badanie to zostało zaprojektowane tak, by w sposób wiarygodny ocenić wpływ UPA na operacje, co znakomicie uzupełnia wyniki uzyskane z badania eksperymentalnego i pozwala na pełniejsze wnioskowanie o zasadności stosowania UPA.

Udowodniono, iż zastosowanie UPA 5 mg przed operacją **zwiększa szanse na całkowitą resekcję mięśniaków macicy** w przypadku miomektomii histeroskopowej o wysokiej złożoności. Odnotowana różnica między grupą badaną i kontrolną jest istotna zarówno statystycznie jak i klinicznie a siła interwencji jest duża. Warto zaznaczyć, iż u żadnej z chorych stosujących UPA przed operacją nie było konieczności podjęcia decyzji o kolejnej operacji.

Wykazano także, że przygotowanie do operacji z zastosowaniem UPA **znacznie skraca czas wykonywania operacji** (uzyskane różnice są istotne statystycznie i prawdopodobnie także klinicznie), co przekłada się na mniejszą absorpcję płynu wprowadzanego do macicy w celu jej rozszerzenia. Nie odnotowano różnic między grupami w częstości występowania powikłań śródoperacyjnych (w tym perforacji macicy).

Wyniki badania obserwacyjnego wskazują, iż zastosowanie UPA **znacznie zwiększa odsetek chorych zadowolonych z leczenia**, co wiąże się z poprawą jakości życia chorych (uzyskane różnice między grupami są istotne statystycznie i prawdopodobnie także klinicznie).

### **Bezpieczeństwo**

Bezpieczeństwo stosowania UPA oceniono na podstawie dowodów naukowych pochodzących z badania eksperymentalnego (*PEARL I*). Przeprowadzono także uzupełniającą analizę bezpieczeństwa, do której dane zaczerpnięto z dokumentów opublikowanych na stronie EMA oraz z bazy ADRReports.

---

---

W badaniu eksperymentalnym *PEARL I* nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu oraz ciężkich działań niepożądanych.

Udowodniono, iż stosowanie UPA przed operacją nie powoduje zwiększenia częstości występowania działań ani zdarzeń niepożądanych. Wykazano, że zwiększenie grubości endometrium oraz нефизjologiczne zmiany w endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego są zmianami odwracalnymi po zakończeniu cyklu leczenia za pomocą UPA. Nie odnotowano, by stosowanie UPA powodowało zmiany w endometrium (zarówno łagodne jak i złośliwe), w tym hiperplazję.

U większości (98,7%) chorych przygotowywanych do operacji za pomocą UPA odnotowano przywrócenie menstruacji po zakończeniu leczenia, a czas do wystąpienia menstruacji po zakończeniu leczenia był zbliżony w obydwu analizowanych grupach.

Wybrane zdarzenia niepożądane, na które należy zwrócić szczególną uwagę wyszczególniono poniżej.

Wzrost grubości endometrium, było jednym z częściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports. Zwrócono na nie uwagę także w dokumencie EPAR dotyczącym leku Esmya®. W ChPL dla opiniowanego leku zawarte są ostrzeżenia o możliwości zmian endometrialnych, które należy monitorować podczas leczenia. We wszystkich odnalezionych dokumentach podkreśla się jednak, że obserwowane zmiany są odwracalne, co zostało udowodnione w badaniu klinicznym stanowiącym podstawę niniejszej analizy (*PEARL I*). Ponadto, wyniki długoterminowego badania RCT (*PEARL III*) przeprowadzonego z zastosowaniem wyższej dawki UPA (10 mg) niż wskazana we wniosku, nie wskazują na konieczność interwencji medycznej czy leczenia związanego z czasowym zwiększeniem grubości endometrium.

Nadmierne krwawienia z macicy, które mogą wymagać interwencji chirurgicznej mogą być obserwowane podczas leczenia za pomocą octanu uliprystalu lub w ciągu 2–3 miesięcy po zakończeniu jego przyjmowania. Zdarzenie to było najczęściej zgłaszane w bazie ADRReports. W ChPL dla leku Esmya® znajduje się ostrzeżenie o możliwości utrzymywania się nadmiernego krwawienia. Analiza schematu krwawień według Belsey'a zamieszczona w badaniu *PEARL I* wskazuje na to, że możliwe jest wystąpienie częstego plamienia lub krwawienia podczas stosowania UPA 5 mg (siła interwencji nie była jednak duża), szczególnie

---

u chorych, u których w trakcie badania punktacja PBAC przekraczała 60 pkt oraz u chorych, u których nie stwierdzono PAEC. Podczas stosowania opiniowanego leku możliwe jest także wystąpienie częstego i wydłużonego plamienia lub krwawienia, szczególnie u chorych, u których mięśniak usytuowany jest podśluzówkowo. Ciężkie krwawienie z macicy oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa odnotowano u 1 chorej w grupie UPA, z kolei ciężki krwotok menstruacyjny obserwowano u 1 chorej w grupie NPCH. Jednak tak jak napisano powyżej nie wykazano występowania statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych między grupami.

Według Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczącego leku Esmya® poważniejsze zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Esmya® nie były zgłaszane. W opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wskazano, iż profil bezpieczeństwa leku Esmya® jest akceptowalny. Warto nadmienić, że w badaniach klinicznych nie odnotowano wystąpienia nieznanymi wcześniej zdarzeń niepożądanych.

### **Wnioski końcowe**

Octan uliprystalu w dawce 5 mg, stosowany przez 1 cykl jest technologią o udowodnionej skuteczności, a jego zastosowanie ma kluczowy wpływ na zmniejszenie objętości mięśniaków macicy i redukcję krwawień, a tym samym istotnie wpływa na nieodłączny element terapii, czyli operacje, a co za tym idzie jakość życia chorych i zadowolenie z leczenia.

W opinii CHMP stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Esmya® jest pozytywny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Esmya® w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną skuteczną i bezpieczną metodę farmakologicznego przygotowania chorych do operacji objawowych mięśniaków macicy.

## **9. Dyskusja**

Na podstawie wszystkich dostępnych dowodów naukowych wykazano, że octan uliprystalu stosowany w dawce 5 mg u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami mięśniaków macicy jest terapią o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Należy uznać, iż nie istnieje alternatywna technologia, a octan

---

uliprystalu realizuje niezaspokojoną potrzebę chorych (brak jest obecnie aktywnego leczenia przygotowującego do operacji).

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż wszystkie punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej. Wnioski o jakości danych oparto m.in. na metodyce badania i jakości publikacji. Szczegóły oceny znajdują się w rozdziale powyżej (Rozdział 6.7.3).

Wiarygodność wewnętrzną analizy można ocenić jako wysoką, ponieważ wnioski oparto o wysokiej jakości badania kliniczne bezpośrednio porównujące UPA z NPCH. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania randomizowanego. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, randomizację przeprowadzono z zastosowaniem stratyfikacji, a kod randomizacji został ukryty, co potwierdza wysoką wiarygodność wyników uzyskanych z tego badania. Badanie eksperymentalne pozwalało na ocenę skuteczności UPA przede wszystkim w zakresie redukcji objętości mięśniaków oraz redukcji krwawień z macicy. Natomiast wpływ UPA na operacje, które są nieodłącznym elementem terapii oceniono za pomocą poprawnie zaprojektowanego badania obserwacyjnego. Badanie to pozwoliło na wiarygodną ocenę skuteczności UPA w odniesieniu do punktów końcowych związanych z operacją. Ponadto, ocenę profilu bezpieczeństwa rozszerzono o dane pochodzące z EMA oraz bazy ADRReports, co ostatecznie pozwoliło uznać wiarygodność wewnętrzną analizy za wysoką.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne, badanie obserwacyjne jak też uzupełniające dane dla bezpieczeństwa leku Esmya®. Dane uzyskane z badania eksperymentalnego (ocena skuteczności m.in. w zakresie redukcji objętości mięśniaków i redukcji krwawień oraz ocena bezpieczeństwa) zostały uzupełnione danymi z badania obserwacyjnego (ocena skuteczności z uwzględnieniem punktów końcowych związanych z operacją). Dodatkowo, dane opracowane w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa pokrywają się z danymi pochodzącymi z badania eksperymentalnego. Badania włączone do analizy przeprowadzono na dużej i reprezentatywnej grupie chorych (włączano chore z różnymi mięśniakami oraz w szerokim zakresie wiekowym). Populacja chorych poddana analizie w niniejszym raporcie ściśle korelowała z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym. Należy także zaznaczyć, że badanie *PEARL I* bardzo dobrze odzwierciedla

---



---

sytuację chorych w Polsce, które oczekują na operację około 3 miesiące. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 5 rekordów opisujących badania, w tym 4 badania trwające (2 nadal rekrutujące chore) i jedno badanie zamknięte przed rozpoczęciem rekrutacji chorych. Dwa trwające badania randomizowane, na podstawie których możliwe jest porównanie UPA względem NPCH, mogą w przyszłości uzupełnić wnioski z niniejszej analizy. Ponadto, nie zostały jeszcze zakończone 2 badania obserwacyjne. Należy zwrócić uwagę na fakt, że nie jest znana przyczyna przedwczesnego zamknięcia jednego z badań.

W pierwszym etapie przeglądu odnaleziono dwa przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (*Kalampokas 2015* oraz *CADTH 2013*). Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony do celu niniejszej analizy i dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania octanu uliprystalu w leczeniu objawowych mięśniaków macicy. Badanie *PEARL I* zostało włączone do obydwu opisywanych przeglądów.

Wnioski płynące z przeglądu *Kalampokas 2015* są spójne z wnioskowaniem w niniejszej analizie (3-miesięczne stosowanie UPA oceniono jako skuteczną i bezpieczną metodę leczenia mięśniaków macicy). Z kolei w przeglądzie *CADTH 2013* zwrócono uwagę m.in. na brak długoterminowych danych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania UPA (powyżej 3 miesięcy). Jednak na podstawie uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w niniejszym raporcie można już stwierdzić, że stosowanie UPA jest bezpieczne, także w długoterminowej ocenie.

W przeglądzie *CADTH 2013* nakreślono także problem braku predefiniowanych punktów końcowych dotyczących operacji w badaniu *PEARL I*, co może utrudniać właściwą ocenę umiejscowienia terapii UPA w leczeniu mięśniaków macicy. Dane dotyczące operacji pochodzące z randomizowanego badania uzupełniono danymi z badania obserwacyjnego, które jednoznacznie wskazują na efektywne przygotowanie do operacji przez zastosowanie octanu uliprystalu i zasadność leczenia chorych przed przeprowadzeniem operacji.

Autorzy publikacji *CADTH 2013* wspominają także, że nie wykazano przewagi UPA w porównaniu z NPCH w jakości życia chorych na podstawie zwalidowanych testów. Należy

---

---

jednak zwrócić uwagę na fakt, że nie istnieją zwalidowane testy specyficzne dla tej populacji chorych i uwzględnienie wyników dotyczących jakości życia uzyskanych w wyniku pomiaru za pomocą narzędzia sporządzonego przez sponsora badania w opinii analityków jest właściwym rozwiązaniem i należy je uznać za wiarygodne.

Lek Esmya® był już wcześniej przedmiotem analizy AOTMiT dotyczącej wniosku 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. Należy podkreślić, iż celem stosowania UPA jest przygotowanie do operacji poprzez przede wszystkim zmniejszenie objętości mięśniaków macicy oraz ograniczenie krwawienia. W analizie załączonej do wspomnianego wyżej wniosku jako komparator dla UPA przyjęto leuprorelinę oraz PLC. W wyniku analizy wytycznych klinicznych, rekomendacji finansowych oraz wyników badania ankietowego uznano ten wybór za niezasadny, gdyż nie istnieje alternatywna powszechnie stosowana technologia przygotowująca chore do operacji mięśniaków macicy. Nie ma tym samym finansowanej ze środków publicznych w Polsce technologii, które przygotowują chore do operacji (wspomniane w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT (AWA) technologie finansowane są we wskazaniach innych niż przygotowanie do operacji). Ponadto, wymienienie w AWA operacji jako technologii alternatywnej dla UPA nie znajduje uzasadnienia, ponieważ wskazanie we wniosku refundacyjnym obejmuje przygotowanie do operacji. Celem leczenia UPA jest więc ułatwienie, bądź skrócenie czasu operacji lub zastąpienia planowanej operacji mniej inwazyjną, nie zaś odstąpienie od zaplanowanej operacji. Wyniki badania *PEARL I* jednoznacznie wskazują na fakt pogarszania się stanu zdrowia u chorych, które zrezygnowały z operacji. Miejscem UPA stosowanego przez 1 cykl w dawce 5 mg jest więc leczenie przygotowujące do operacji, a nie leczenie ją zastępujące. Należy także wspomnieć, że badanie *PEARL I* istotnie nie zostało zaprojektowane tak, by możliwa była wiarygodna ocena wpływu UPA na operacje, dlatego do niniejszej analizy włączono także obserwacyjne badanie, którego metodyka pozwalała na uzyskanie wysokiej wiarygodności wyników dla punktów końcowych dotyczących operacji. Pomimo pewnych ograniczeń do analizy dołączonej do wniosku rozpatrywanego w 2014 r. zarówno stanowisko Rady Przejrzystości jak i rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne. Zarekomendowano stosowanie terapii przed zabiegami chirurgicznymi w celu wyrównania niedokrwistości oraz aby umożliwić zastosowanie mniej inwazyjnych technik, takich jak np. laparoscopia, pozwalających oszczędzić macicę. Uniknięcie całkowitej resekcji macicy jest niezwykle istotne dla kobiet (przede wszystkim tych planujących w przyszłości ciążę). Jak

---



---

podkreślono w rekomendacji, stosowanie UPA przynosi pożądany efekt terapeutyczny, działania niepożądane są rzadkie i nie występują objawy subiektywne ani metaboliczne, będące następstwem hipoestrogenizmu (tak jak ma to miejsce w przypadku stosowania leuproreliny, uderzenia gorąca notowane były bardzo rzadko w czasie stosowania UPA). Warunkiem finansowania leku Esmya® było jednak obniżenie kosztów terapii poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (z powodu niepewności dotyczącej analizy ekonomicznej).

## **10. Załączniki**

### **10.1. Badanie ankietowe**

Z oryginalnych dokumentów nadesłanych przez ankietowanych usunięto dane osobowe.

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

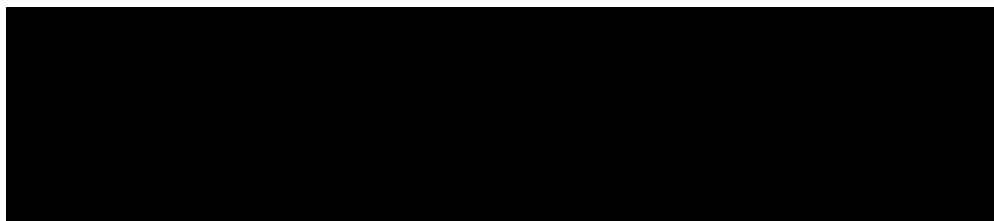
[Redacted]

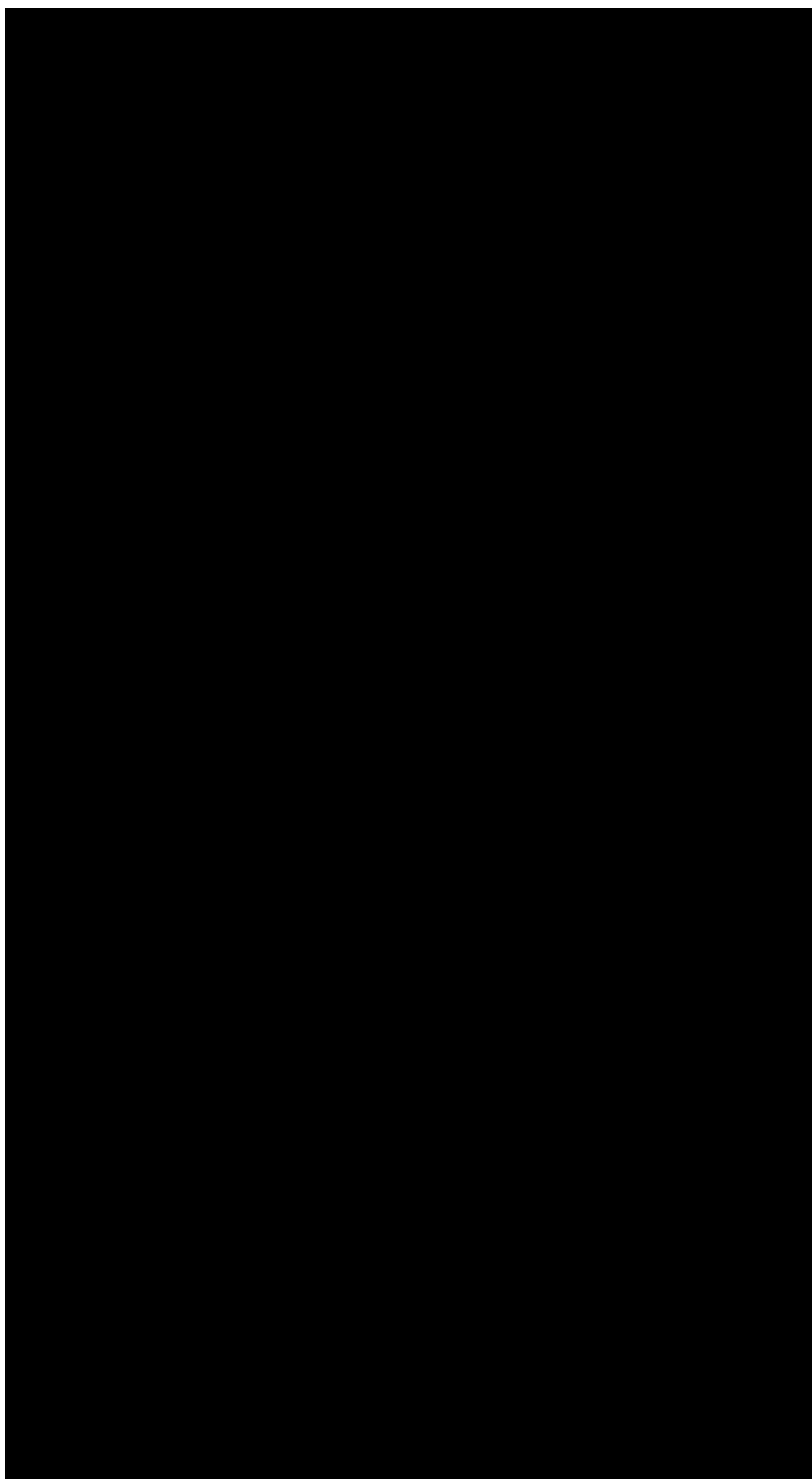
[Redacted]

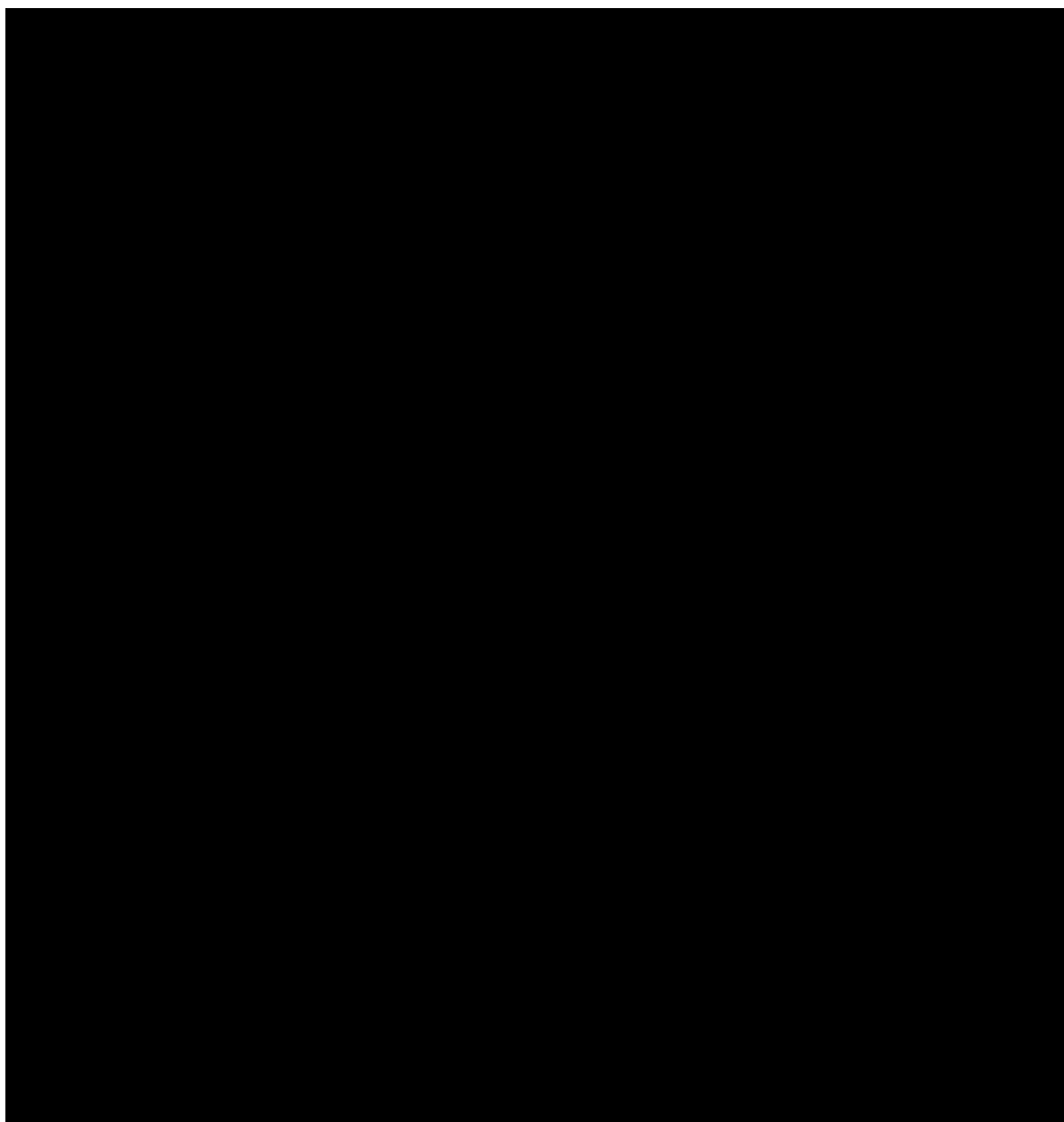
[Redacted]

[Redacted]









---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

## 10.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 56

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla octanu uliprystalu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia badania
A Prospective Multicenter Non-interventional Study of Women Treated With ESMYA (Ulipristal Acetate) as Pre-operative Treatment of Moderate to Severe Symptoms of Uterine Fibroids ( <i>PREMYA</i> ).	NCT01635452	Badanie trwające, nierekrutujące chorych	PregLem SA	Obserwacyjne, prospektywne	Charakterystyka i opis terapii z zastosowaniem leku Esmya® Określenie bezpieczeństwa, efektywności i jakości życia związanej z leczeniem.	Maj 2012	Marzec 2016
Ulipristal Versus Gonadotropin-releasing Hormone Agonists Prior to Laparoscopic Myomectomy: a Double Blind Randomized Controlled Trial ( <i>MYOMEX</i> ).	NCT02288130	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	VU University Medical Center	RCT, podwójnie zaślepione UPA vs analogi GnRH vs NPCH	Wykazanie niegorszej skuteczności UPA względem analogów GnRH w zakresie śródoperacyjnej utraty krwi, czasu trwania operacji, trudności przeprowadzenia operacji, wystąpienia powikłań oraz w ocenie jakości życia i kosztów terapii.	Grudzień 2014	Wrzesień 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia badania
A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ulipristal Acetate for the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas.	NCT02147197	Badanie trwające, nierekrutujące chorych	Watson Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione UPA 5 mg vs UPA 10 mg vs PLC	Wykazanie większej skuteczności UPA nad PLC w redukcji krwawień związanych z mięśniakami macicy.	Kwiecień 2014	Marzec 2016
A Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ulipristal Acetate in Women With Anemia Associated With Uterine Leiomyomas.	NCT01553123	Badanie zostało zamknięte przed rekrutacją chorych	Watson Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione UPA+suplementacja żelazem vs suplementacja żelazem	Ocena skuteczności UPA w połączeniu z suplementacją żelazem w porównaniu do suplementacji stosowanej samodzielnie w leczeniu niedokrwistości związanej z występowaniem mięśniaków macicy.	Kwiecień 2012	Grudzień 2013
A Multicenter Prospective Non-Interventional Study Assessing the Management of Canadian Women With Uterine Fibroids.	NCT02580578	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Allergan	Obserwacyjne, prospektywne	Charakterystyka różnych terapii i sposobu ich oceny wśród kobiet leczonych w Kanadzie w celu lepszego zrozumienia preferencji chorych i satysfakcji z zastosowanego leczenia. Ocena efektywności leczenia za pomocą UPA (Fibristal®) w zakresie kontroli krwawień, redukcji wielkości mięśniaków i objawów z nimi związanych, także z uwzględnieniem oceny jakości życia.	Lipiec 2015	Czerwiec 2018

Data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2016 r.



### 10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

**Tabela 57.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych - etap I i II**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, tn]
#1	ulipristal OR uliprisnil OR esmya OR "HRP 2000" OR "HRP-2000" OR HRP2000 OR "RTI-3021-022" OR RTI3021022 OR "RTI 3021 022" OR "RTI3021 022" OR "RTI3021-022" OR "VA-2914" OR VA2914 OR "VA 2914" OR "CDB 2914" OR "CDB-2914" OR CDB2914 OR "RTI-3021-012" OR RTI3021012 OR "RTI 3021 012" OR "RTI3021-012" OR "RTI3021 012" OR "ru 44675" OR ru44675 OR "ru-44675" OR "CHEBI:71025" OR Fibrystal OR 6J5J15Q2X8	291	53 <sup>^</sup>	577

<sup>^</sup>w bazie CENTRAL liczba trafień wynosiła 39 (etap II)

Data wyszukiwania: 10.05.2016 r.

### 10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 58.**  
**Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	ulipristal	9
	Esmya	1
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	ulipristal	647
	Esmya	281
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	ulipristal OR Esmya	1

Baza	Strategia	Wynik
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	ulipristal	33
	Esmya	0
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	ulipristal	140
	Esmya	11
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	octan uliprystalu	1
	Esmya	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

## 10.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 10.5.1. Badanie PEARL I

Badanie PEARL I (Donnez 2012a ) [79, 79, 80]
METODYKA
<p><b>Badanie eksperymentalne, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie z grupami równoległymi.</b></p> <p>Badanie trzyramienne, jednakże w analizie uwzględniono wyniki jedynie dla 2 grup, które są zgodne z kryteriami włączenia do analizy (grupę kontrolną otrzymującą placebo oraz grupę otrzymującą 5 mg octanu uliprystalu na dobę), natomiast nie uwzględniono wyników dla grupy otrzymującej octan uliprystalu w dawce 10 mg na dobę;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, blokowa, lista generowana komputerowo przy pomocy systemu internetowego, umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVR, ang. <i>interactive voice response</i>); chore przydzielono w stosunku 2:2:1 do grup badanych i grupy kontrolnej na podstawie losowo wygenerowanych numerów. Randomizacja ze stratyfikacją za względu na hematokryt (<math>\leq 28\%</math> lub <math>&gt; 28\%</math>) oraz rasę (czarna lub inna);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> materiały wykorzystywane w badaniu oraz opakowania leków były identyczne pod względem wyglądu. Oceny wykonywane w czasie trwania badania zostały przeprowadzone przez personel zaślepiony pod kątem leczenia przydzielonego chorym;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, łącznie z badania utracono 6 (4,2%) spośród 144 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie UPA 5 (5,3%) z 95* chorych: 2 (2,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (1,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (1,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,1%) z powodu naruszenia protokołu badania;</li> <li>⊗ w grupie NPCH utracono 1 (2,1%) z 48 chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i wycofania zgody na udział w badaniu;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak; wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), definiowanej jako populacja chorych zrandomizowanych do badania, które co najmniej 1 raz otrzymały badany lek i u których wykonano ocenę skuteczności po rozpoczęciu badania. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla mITT. W ramach analizy skuteczności przedstawiono także wyniki dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP), tj. dla chorych z populacji ITT po wykluczeniu tych, które wycofały zgodę na udział w badaniu oraz chorych, u których odnotowano naruszenie protokołu badania;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> PregLem;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 38 ośrodków z 6 krajów (Europa, Indie)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 13. tygodnia faza zaślepienia (aktywne leczenie), a następnie obserwacja po zakończeniu leczenia w 17., 26. oraz 38. tygodniu badania;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p>

**Badanie PEARL I (Donnez 2012a) [79, 79, 80]**

- ⊗ kobiety w okresie przed menopauzą;
- ⊗ wiek 18 – 50 r.ż.;
- ⊗ wynik PBAC >100 w okresie od 1. do 8. dnia menstruacji;
- ⊗ niedokrwiistość spowodowana występowaniem mięśniaka określona poziomem hemoglobiny ≤10,2 g/dl bez podwyższonej średniej objętości krwinek czerwonych (wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej ≤104 fl);
- ⊗ rozmiar macicy porównywalny do rozmiarów macicy maksymalnie w 16. tygodniu ciąży;
- ⊗ co najmniej 1 mięśniak o średnicy ≥3 cm, ale nie większej niż 10 cm, według pomiaru przy pomocy USG;
- ⊗ wskazanie do wykonania operacji histerektomii, miomektomii, embolizacji tętnic macicy bądź ablacji endometrium w czasie 13 – 14 tygodni od początkowej wizyty;
- ⊗ kliniczne badanie piersi podczas wizyty przesiewowej (brak stwierdzonych istotnych zmian chorobowych);
- ⊗ brak istotnych klinicznie zmian w rozmazie PAP w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub podczas wizyty kwalifikacyjnej;
- ⊗ stosowanie metod antykoncepcji niehormonalnej, takich jak: abstynencja seksualna, wkładki antykoncepcyjne, prezerwatywy bądź wazektomia przeprowadzona u partnera co najmniej 6 miesięcy przed badaniem, wraz z potwierdzoną azoospermią (wyjątek stanowiło podwiązanie jajowodów co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania);
- ⊗ wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) między 18 a 40.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ zabieg chirurgiczny w obrębie macicy w wywiadzie (z wyjątkiem cięcia cesarskiego lub konizacji szyjki macicy);
- ⊗ ablacja endometrium, bądź embolizacja tętnic macicy;
- ⊗ rak macicy, rak szyjki macicy, rak jajników lub piersi obecnie lub w wywiadzie;
- ⊗ atypowa hiperplazja w wywiadzie;
- ⊗ hiperplazja endometrium (atypowa lub nie) obecnie lub gruczolakorak lub podobne zmiany w wyniku biopsji w chwili kwalifikacji lub biopsji wykonanej w czasie ostatnich 6 miesięcy;
- ⊗ stan wymagający natychmiastowej transfuzji krwi, m.in. poziom hemoglobiny ≤6 g/dl;
- ⊗ stwierdzona hemoglobinopatia;
- ⊗ zaburzenia krzepnięcia o ciężkim stopniu nasilenia;
- ⊗ duży polip macicy (>2 cm);
- ⊗ co najmniej 1 torbiel jajnika o średnicy ≥4 cm, na podstawie badania USG;
- ⊗ obecność w ciele chorej metalowych, ferromagnetycznych lub elektronicznych implantów i/lub urządzeń mogących zaburzać badanie MRI lub stanowić potencjalne zagrożenie (np. wszczepiony defibrylator, wszczepiony stymulator rdzenia kręgowego, filtry naczyniowe, implant w uchu, klipsy używane w tętniakach mózgu, sztuczne zastawki serca, wszczepione porty infuzyjne dla leku, cewnik infuzyjny, wkładka wewnątrzmaciczna, rozrusznik serca, protezy kończyn, metalowe protezy stawu, wszczepione stymulatory nerwów, metalowe kołki, śruby, płytki, metalowe fragmenty ciała obcego, zastoinowa niewydolność serca, klaustrofobia);
- ⊗ terapia mięśniaków za pomocą analogów SPRM bądź GnRH obecnie lub w wywiadzie;
- ⊗ leczenie za pomocą środków wpływających na wątrobowy cytochrom CYP3A4 (amiodaron, apremitant, chloramfenikol, cyklosporyna, cymetydyna, cyprofloksacyna, danazol, delawirydyna, ditiokarbaminian dietylu, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fluwoksamina, gestoden, imatynib, indynawir, itakonazol, karambola, ketokonazol, klarytromycyna, makrolidy (inne niż azytromycyna), mibefradil, mikonazol, mifepriston, nefazodon, nelfinawir, norfloksacyna, norfluoksetyna, omeprazol, chinidyna, rytonawir, sakwinawir, sok grejfrutowy, telitromycyna, werapamil, worykonazol);
- ⊗ stosowanie progestagenów (układowych lub w ramach systemów wewnątrzmacicznych) lub doustnej antykoncepcji w czasie 1 miesiąca przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ stosowanie glikokortykosteroidów (doustnie i w postaci systemów uwalniających, w czasie odpowiednio 1 tygodnia i 2 miesięcy przed kwalifikacją), kwasu acetylosalicylowego, kwasu mefenamowego, antykoagulantów takich jak kumaryny, kwasu traneksamowego (i innych leków przeciwzkrzepowych) w czasie 1 tygodnia przed kwalifikacją;
- ⊗ prawdopodobna konieczność zastosowania wymienionych powyżej leków w czasie trwania badania;
- ⊗ zaburzenia czynności wątroby na początku badania (transaminaza alaninowa, asparaginowa, gamma-glutamylotransferaza, fosfataza alkaliczna i bilirubina całkowita powyżej 2 x górna granica normy);
- ⊗ pozytywny wynik testu ciążowego, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę podczas badania;
- ⊗ nadużywanie alkoholu lub przyjmowanie narkotyków w czasie ostatnich 12 miesięcy lub obecnie;

Badanie PEARL I (Donnez 2012a) [79, 79, 80]			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stan psychiczny chorej uniemożliwiający świadome podjęcie decyzji dotyczącej badania lub brak chęci do współpracy;</li> <li>⊗ zaburzenia psychiczne, które mogą wpłynąć na bezpieczeństwo lub na wyniki prowadzonych badań;</li> <li>⊗ nadwrażliwość na SPRM lub progestageny, bądź na którykolwiek z pozostałych składników leku, którego dotyczy badanie;</li> <li>⊗ uczestnictwo w badaniu leku lub udział w takim badaniu w czasie ostatnich 30 dni.</li> </ul>			
Dane demograficzne <sup>^</sup>			
Parametr		Grupa badana (UPA)	Grupa kontrolna (NPCH)
Liczba chorych		95	48
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,2 (5,9)	41,6 (5,6)
Liczba chorych w wieku rozrodczym, n (%)		87 (91,6)	43 (89,6)
Rasa <sup>**</sup> , n (%)	Biała	84 (88,4)	41 (85,4)
	Azjatycka	11 (11,6)	7 (14,6)
	Czarna	0 (0,0)	0 (0,0)
	Latynoska	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inna	0 (0,0)	0 (0,0)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		164,3 (6,5)	162,3 (6,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		70,1 (13,6)	64,7 (12,5)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		25,9 (4,6)	24,6 (4,4)
Wynik PBAC, mediana (IQR)		386 (235; 627)	376 (241; 608)
Całkowita objętość mięśniaków w chwili kwalifikacji, mediana (IQR) [cm <sup>3</sup> ]		100,7 (40,0; 205,3)	61,9 (24,8; 158,9)
Rodzaje mięśniaków <sup>***^^^</sup> , n (%)	Podśluzówkowe	50 (56,2)	25 (55,6)
	Śródścienne	58 (65,2)	36 (80,0)
	Podsurowicówkowe	25 (28,1)	9 (20,0)
	Tylko podsurowicówkowe	4 (4,5)	1 (2,2)
Objętość macicy w chwili kwalifikacji, mediana (IQR) [cm <sup>3</sup> ]		337,6 (236,1; 502,8)	318,8 (216,0; 496,3)
Deformacje jamy macicy <sup>^</sup> , n(%)		75 (81,5)	41 (87,2)
Poziom hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]		9,32 (1,50)	9,55 (1,18)
Ocena nasilenia bólu	Kwestionariusz SF-MPQ, mediana (IQR)	6,5 (3,0; 15,0)	8,5 (3,0; 18,0)
	Skala VAS, mediana (IQR)	39,0 (15,0; 64,0)	49,5 (16,5; 74,0)
Kwestionariusz oceny dyskomfortu (ocena jakości życia), mediana (IQR)		14,0 (10,0; 19,0)	16,0 (13,5; 18,0)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> octan uliprystalu 5 mg na dobę przez okres 13 tygodni (1 cykl leczenia). Leczenie rozpoczynało się podczas pierwszych 4 dni od rozpoczęcia menstruacji. W 13. tygodniu badania chore mogły być zakwalifikowane na operację histerektomii, miomektomii, embolizacji tętnic macicy bądź ablacji</p>			

### Badanie PEARL I (Donnez 2012a) [79, 79, 80]

endometrium, w zależności od oceny klinicznej badacza. Po 13. tygodniu nie stosowano już dalszej terapii farmakologicznej mięśniaków. Mediana ekspozycji na badany lek wynosiła 89 dni.

**Interwencja kontrolna:** 1 tabletkę placebo raz na dobę przez okres 13 tygodni (1 cykl). Leczenie rozpoczęło się podczas pierwszych 4 dni od rozpoczęcia menstruacji. W 13. tygodniu badania chore mogły być zakwalifikowane na operację histerektomii, miomektomii, embolizacji tętnic macicy bądź ablacji endometrium, w zależności od oceny klinicznej badacza. Po 13. tygodniu nie stosowano już dalszej terapii farmakologicznej mięśniaków. Mediana ekspozycji na placebo wynosiła 90 dni.

Po zakończeniu leczenia, chore nadal kwalifikujące się do operacji poddano histerektomii, miomektomii, embolizacji tętnic lub ablacji endometrium (zgodnie z oceną badacza). Możliwe było także wykonanie mniej inwazyjnej operacji niż pierwotnie planowano lub odwołanie operacji.

**Leczenie objawowe:** Zarówno chore z grupy badanej jak i z grupy kontrolnej otrzymywały dodatkowo suplementację żelazem w dawce 80 mg (1 tabletkę) (256,3 mg siarczynu żelaza). Żelazo podawano 1x/dobę w czasie aktywnej fazy badania (do 13. tygodnia). Dodatkowo, zgodnie z decyzją badacza, żelazo mogło być zastosowane w czasie okresu kwalifikacji oraz okresu obserwacji. Dozwolone były także leki NLPZ (np. ibuprofen) do krótkiego stosowania w przypadku bólu menstruacyjnego oraz inne leki (z wyjątkiem wymienionych poniżej leków niedozwolonych), które uznano za niezbędne w opiece nad chorą, i które nie wchodziły w interakcję z lekiem badanym.

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ jakość życia (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy);
- ⊗ nasilenie bólu (kwestionariusz SF-MPQ, skala VAS, wskaźnik PPI);
- ⊗ krwawienia z macicy (kwestionariusz PBAC):
  - ⊗ redukcja krwawień z macicy (PBAC <75 pkt);
  - ⊗ wtórny brak menstruacji (PBAC ≤2 pkt);
  - ⊗ ocena krwawień z macicy;
  - ⊗ czynniki wpływające na krwawienia z macicy;
- ⊗ całkowita objętość mięśniaków macicy;
- ⊗ objętość macicy;
- ⊗ deformacja jamy macicy;
- ⊗ wyniki morfologii krwi:
  - ⊗ zmiana poziomu Hb;
  - ⊗ zmiana hematokrytu;
  - ⊗ poziom Hb >12 g/dl i hematokryt >36%;
  - ⊗ zmiana poziomu ferrytyny;
- ⊗ operacje;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

#### Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:

- ⊗ dane przedstawione jako wynik (np. mediana) przed i po zakończeniu leczenia/okresu obserwacji, jeśli dostępne były dane dla zmiany względem wartości początkowej;
- ⊗ dane przedstawione dla innego niż najdłuższy dostępny okres leczenia, np. dane dla 5. lub 9. tygodnia oraz dane przedstawione dla innego niż najdłuższy dostępny okres obserwacji, np. dane dla 26. tygodnia.

\*1 chora nie otrzymała badanego leku

\*\*rasa determinowana była ośrodkiem badacza

\*\*\*dane przedstawiono dla N=89 chorych w grupie badanej i N=45 chorych w grupie kontrolnej

^dane przedstawiono dla N=92 chorych w grupie badanej i N=47 chorych w grupie kontrolnej

^^dla klarownego zobrazowania populacji chorych włączonych do badania, dane przedstawiono jedynie na podstawie danych demograficznych przedstawionych w publikacji *Donnez 2012a* i publikacji *EMA 2011*

---

^^u chorych mógł występować więcej niż 1 typ mięśniaków

---

## 10.5.2. Badanie Simone 2016

Simone 2016 [79]		
METODYKA		
<p><b>Badanie retrospektywne, dwuramiennie, dwuośrodkowe, otwarte;</b>  <b>Przydział chorych do grup:</b> do badania kolejno włączono chore, u których wykonano miomektomię histeroskopową. Przydział chorych do grup nie był randomizowany i odbywał się na podstawie preferencji chorych<sup>35</sup>;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: ****            Porównywalność: *            Punkt końcowy: ***  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> z grupy UPA+MIOM utracono 4 (16,0%) z 25 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: 3 (12,0%) chore miały uporczywe krwawienia podczas leczenia hormonalnego, natomiast u 1 (4,0%) chorej nastąpił spadek poziomu hemoglobiny do 6,3 g/dl i wymagana była transfuzja krwi;  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;  <b>Sponsor:</b> brak danych;  <b>Liczba ośrodków:</b> 2 (Włochy);  <b>Okres obserwacji:</b> 3 miesiące (1 cykl) terapii za pomocą UPA (grupa UPA+MIOM) lub do odbycia operacji (grupa NPCH+MIOM), po operacji okres obserwacji wynosił 3 miesiące;  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kobiety w okresie przed menopauzą;</li> <li>⊗ wiek reprodukcyjny;</li> <li>⊗ histeroskopowa resekcja pojedynczego mięśniaka macicy z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy, poronienia lub bezpłodności;</li> <li>⊗ grupa II w klasyfikacji STEPW (opisanej szczegółowo w Rozdziale 3.2).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ uprzednia niekompletna histeroskopowa resekcja mięśniaka;</li> <li>⊗ dodatkowe operacje wykonane histeroskopowo (np. resekcja polipów endometrium, ablacja endometrium);</li> <li>⊗ towarzyszące operacje wykonywane inną metodą niż histeroskopia;</li> <li>⊗ choroba sercowo-naczyniowa o ciężkim stopniu nasilenia;</li> <li>⊗ niewyrównana cukrzyca;</li> <li>⊗ zaburzenia hematologiczne o ciężkim stopniu nasilenia.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badania (UPA+MIOM)	Grupa kontrolna (NPCH+MIOM)
Liczba chorych	25	25
Wiek, średnia (SD) [lata]	37,4 (4,4)	37,0 (4,2)
Nieródki, n (%)	14 (56,0)	9 (36,0)

<sup>35</sup>powodem odmówienia przez chorych terapii UPA były: chęć szybkiego wykonania operacji (N=21), obawa przed wystąpieniem działań niepożądanych (N=3), rak piersi w wywiadzie (N=1)



Cesarskie cięcie w wywiadzie, n (%)		7 (28,0)	5 (20,0)
Nieprawidłowe krwawienie z macicy, n (%) <sup>^</sup>		21 (84,0)	18 (72,0)
Bezpłodność, n (%) <sup>^</sup>		6 (24,0)	4 (16,0)
Poronienie, n (%) <sup>^</sup>		3 (12,0)	1 (4,0)
Grubość endometrium, średnia (SD) [mm] <sup>^^</sup>		8,7 (2,5)	4,7 (1,3)
Największa średnica mięśniaka, średnia (SD) [cm]		4,6 (1,4)	4,3(1,2)
Średnica mięśniaka, n (%)	≤2 cm	0 (0,0)	0 (0,0)
	2,1 – 5 cm	16 (64,0)	18 (72,0)
	>5 cm	9 (36,0)	7 (28,0)
Objętość mięśniaka, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]		37,8 (27,0)	35,5 (29,2)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana (UPA+MIOM):</b> octan uliprystalu 5 mg na dobę przez okres 3 miesięcy, a następnie kierowano chore na operację, która odbywała się w ostatnim tygodniu (po zakończeniu leczenia).</p> <p><b>Interwencja kontrolna (NPCH+MIOM):</b> leczenie objawowe, po którym kierowano chore na operację, która odbywała się we wczesnej fazie folikularnej (faza folikularna jest to pierwsza faza prawidłowego cyklu miesięczkowego).</p> <p><b>Operacja:</b> wykonywano w znieczuleniu ogólnym. W obu badanych grupach przeprowadzono histeroskopową miomektomię mięśniaków przy wykorzystaniu 12<sup>o</sup> histeroskopu o rozmiarze morcelatora histeroskopowego 8,5 mm. Resekcja mięśniaka odbywała się metodą wykrawania plastrowego (ang. <i>slicing</i>) przy użyciu pętli 24 Fr 0,2 mm (Olympus, Niemcy). Części mięśniaków zakotwiczone w ścianie macicy wyłuszczone przy użyciu tzw. zimnej pętli. Do rozciągania jamy macicy stosowano roztwór soli. Ciśnienie infuzyjne ustalono na poziomie 100 – 120 mmHg. W razie potrzeby stosowano także ultrasonografię śródoperacyjną.</p> <p>Po 2 miesiącach od operacji u chorych wykonywano przezpochwowe badanie USG. Kolejną operację oferowano chorym, u których w wywiadzie występowała bezpłodność, i u których występował mięśniak szczątkowy po pierwszej operacji.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ całkowita resekcja mięśniaków macicy;</li> <li>⊕ kolejna operacja;</li> <li>⊕ czas wykonywania miomektomii;</li> <li>⊕ objętość wprowadzonego płynu;</li> <li>⊕ objętość zaabsorbowanego płynu;</li> <li>⊕ powikłania śródoperacyjne i perforacja macicy;</li> <li>⊕ zadowolenie chorych z leczenia.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe, których nie uwzględniono w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dane przedstawione wyłącznie dla jednej z grup badanych.</li> </ul>			

<sup>^</sup>możliwe wystąpienie więcej niż jednego zdarzenia u tej samej chorej

<sup>^^</sup>mierzone w dniu zabiegu chirurgicznego

## 10.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 59.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bestel 2014</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Bhathena 2010</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	List do wydawcy.
<i>Biglia 2014</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Bohlmann 2015</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Brązert 2013</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Carranza-Mamane 2015</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Chebbert-Buffer 2005</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Cook 2010</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Croxtall 2012</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Delev 2013</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Donnez 2015b</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Donnez 2014</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Duhan 2013</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Fernandez 2014</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Fischl 2016</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Galliano 2015</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Guo 2012</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Hoellen 2013</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Hoellen 2015</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

<i>Islam 2013</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Kusnick 2012</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Lewis 2013</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Lyseng-Williamson 2012</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Maruo 2011</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Maruo 2007</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Moravek 2015</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Nagy 2014</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Neuvians 2012</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Pérez-López 2014b</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Pérez-López 2014a</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Puchar 2015</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Rebe 2015</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Robinson 2012</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Raport z konferencji.
<i>Sabourin 2013</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Sidło-Stawowy 2015</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Singh 2015</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Spitz 2009</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Stovall 2011</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Strowitzki 2014</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Szamatowicz 2013</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Tafi 2015</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Talaulikar 2014</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Talaulikar 2012</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

<i>Trefoux Bourdet 2015</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Tsoi 2015</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Whitaker 2014</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Wilhelmi 2012</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Williams 2012</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Zalewski 2014</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Zalewski 2014 erratum</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Errata do przeglądu niesystematycznego.

**Tabela 60.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

<b>Badanie</b>	<b>Powód wykluczenia</b>	<b>Komentarz</b>
<i>Bettocchi 2016</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne eksperymentalne.
<i>Bizzarri 2015</i> [138]	Niewłaściwy komparator	Badanie eksperymentalne, jednośrodkowe, w którym porównywano terapię UPA z tryptoreliną, letrozolem oraz NPCH. W grupie UPA uczestniczyło mniej niż 10 chorych (N=7).
<i>Brak informacji o autorze 2015</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania.
<i>Briggs 2013</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne eksperymentalne.
<i>Czuczwar 2015</i> [140]	Niewłaściwy komparator	Badanie obserwacyjne, jednośrodkowe, kliniczno-kontrolne, w którym porównywano terapię UPA z UAE. UAE nie jest zabiegiem zalecanym w wytycznych klinicznych, nie stanowi więc praktyki leczenia mięśniaków macicy tak jak ma to miejsce w przypadku miomektomii czy histerektonomii.
<i>Donnez 2012b</i> [141]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano terapię UPA z leuproreliną.
<i>Donnez 2013</i> [142]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano terapię UPA z leuproreliną.
<i>Donnez 2015</i> [143]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu stosowano więcej niż 1 cykl terapii UPA.
<i>Donnez 2015c</i> [144]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu stosowano więcej niż 1 cykl terapii UPA.
<i>Grzechocińska 2014</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku. Terapię UPA zastosowano u 5 chorych.
<i>Luyckx 2014</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano odsetek ciąży po terapii UPA w różnych dawkach. Wyniki dla dawki 5 mg nie zostały przedstawione osobno.
<i>Masche 2014</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.
<i>Sancho 2016</i> [148]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano terapię UPA w dawce 5 mg, po której wykonywano operację, z analogami GnRH, po których także wykonywano operację.

<i>Simone 2015</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. Publikacja wstępna do badania włączonego do analizy ( <i>Simone 2016</i> ).
<i>Tikhomirov 2014</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Badanie na komórkach ( <i>in vivo</i> ), porównujące terapię UPA w dawce 5 i 10 mg.
<i>Verguts 2014</i> [152]	Niewłaściwa populacja	Chore, u których występuje ograniczony do otrzewnej rozsiew łagodnych histologicznie guzów mięśniakowych.
<i>Woźniak 2014</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne.

## 10.7. Skale oceny jakości badań

**Tabela 61.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 62.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 63.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>	<b>Suma</b>	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		

3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	

**Tabela 64.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>- badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>- jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>- ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>- umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>- nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>- duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>- bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>



**Tabela 65.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 10.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 66.

**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdział 6
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 6.3.3

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 6.2, 1.1 i 6.4
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 6.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 6.3.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 6.3.3, 6.4.3 i 10.6
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały 6.6, 6.7 i 10.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 10.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 10.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 10.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 10.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 10.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 10.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 10.5

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 6.2, 1.1 i 6.4
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 0

Źródło: opracowanie własne

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja STEPW podśluzówkowych mięśniaków macicy .....	24
Tabela 2. Ocena złożoności oraz możliwości terapeutycznych wg klasyfikacji STEPW .....	24
Tabela 3. Liczba chorych hospitalizowanych z powodu mięśniaków macicy w Polsce.....	26
Tabela 4. Czynniki ryzyka dotyczące powstawania mięśniaków macicy .....	28
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z mięśniakami macicy .....	42
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	57
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez AOTMiT.....	62
Tabela 8. Analiza systemu refundacji leków opisanych w wytycznych klinicznych.....	70
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	79
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	83
Tabela 11. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania octanu uliprystalu u chorych na mięśniaki macicy .....	90
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	93
Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania randomizowanego <i>PEARL I</i> .....	99
Tabela 14. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania obserwacyjnego <i>Simone 2016</i> .....	106

---

Tabela 15. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	111
Tabela 16. Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy) .....	115
Tabela 17. Zmiana oceny nasilenia bólu względem wartości początkowych (kwestionariusz SF-MPQ, skala VAS, wskaźnik PPI) .....	117
Tabela 18. Częstość występowania redukcji krwawień z macicy (PBAC <75 pkt).....	120
Tabela 19. Częstość występowania wtórnego braku menstruacji (PBAC ≤2 pkt).....	121
Tabela 20. Zmiana wyniku w kwestionariuszu PBAC względem wartości początkowych....	123
Tabela 21. Czynniki wpływające na krwawienia z macicy .....	125
Tabela 22. Zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania lub względem wartości początkowych .....	131
Tabela 23. Częstość występowania redukcji całkowitej objętości mięśniaków macicy o ≥25% .....	133
Tabela 24. Zmiana objętości macicy względem wartości w chwili kwalifikacji do badania...	134
Tabela 25. Częstość występowania zmniejszenia objętości macicy o ≥25% .....	134
Tabela 26. Częstość występowania deformacji jamy macicy .....	135
Tabela 27. Zmiana poziomu Hb względem wartości początkowych.....	136
Tabela 28. Zmiana hematokrytu względem wartości początkowych .....	136
Tabela 29. Częstość odnotowywania u chorych poziomu Hb >12 g/dl i hematokrytu >36% .....	137
Tabela 30. Zmiana poziomu ferrytyny względem wartości początkowych .....	138
Tabela 31. Częstość przeprowadzenia operacji u chorych, które ukończyły terapię .....	138

---

---

Tabela 32. Częstość odwoływania zaplanowanej operacji z powodu poprawy objawów choroby.....	139
Tabela 33. Częstość wykonywania mniej inwazyjnej operacji niż pierwotnie zaplanowano z powodu poprawy objawów choroby.....	140
Tabela 34. Częstość występowania zgonu .....	142
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych .....	142
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych.....	143
Tabela 37. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	143
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia ..	145
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	146
Tabela 40. Częstość przeprowadzania transfuzji krwi.....	147
Tabela 41. Grubość endometrium .....	149
Tabela 42. Częstość występowania poszczególnych grubości endometrium.....	151
Tabela 43. Częstość występowania poszczególnych wyników biopsji endometrium.....	154
Tabela 44. Częstość występowania нефизјологічных змян в ендометрыі звязаных з PAEC u chorych, u których nie przeprowadzono histerektomii lub ablacji endometrium.....	158
Tabela 45. Zmiana poziomów parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych .....	160
Tabela 46. Częstość występowania torbieli jajnika $\geq 4$ cm.....	161
Tabela 47. Częstość przywrócenia menstruacji po zakończeniu terapii.....	162
Tabela 48. Czas do wystąpienia pierwszej menstruacji po zakończeniu terapii .....	163
Tabela 49. Częstość wykonywania całkowitej resekcji mięśniaków macicy .....	165

---

---

Tabela 50. Częstość wykonywania kolejnej operacji .....	165
Tabela 51. Czas wykonywania miomektomii .....	166
Tabela 52. Objętość wprowadzonego płynu w czasie operacji .....	166
Tabela 53. Objętość zaabsorbowanego płynu .....	166
Tabela 54. Częstość występowania powikłań śródoperacyjnych .....	167
Tabela 55. Częstość występowania zadowolenia chorych z leczenia .....	168
Tabela 56 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla octanu uliprystalu w populacji docelowej.....	199
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach głównych - etap I i II .....	201
Tabela 58. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	201
Tabela 59. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	210
Tabela 60. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	212
Tabela 61. Kryteria Cook.....	214
Tabela 62. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	214
Tabela 63. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	215
Tabela 64. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	216
Tabela 65. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	217
Tabela 66. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	218

---



---

## 12. Spis rysunków

Rysunek 1. Rodzaje mięśniaków macicy.....22

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....81

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....87

---

## 13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide, AAGL Practice Report: *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas*, Journal of Minimally Invasive Gynecology 2012, 19(2): 152-171
3. Andersen J., *Comparing regulation of the connexin43 gene by estrogen in uterine leiomyoma and pregnancy myometrium*, Environ. Health Perspect. 2000, 108(Suppl. 5): 811–815
4. Bajekal N., Li T., *Fibroids, infertility and pregnancy wastage*, European Society of Human Reproduction and Embriology 2000, 6(6): 614-620
5. Bidziński M., Siergiej M., Radkiewicz J., *Ostre zatrzymanie odpływu moczu spowodowane mięśniakiem szyjki macicy – opis przypadku i przegląd literatury*, Ginekologia Polska 2015, 86, 77-79
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Activelle®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Activelle\\_1\\_0\\_5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Activelle_1_0_5.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Angeliq®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Angeliq\\_tab\\_pow.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Angeliq_tab_pow.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Napro®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/21\\_Apo\\_Napro\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Apo_Napro_500.pdf) data dostępu 17.05.2016 r.)
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclo-Progynova®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclo\\_Progynova.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclo_Progynova.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Danazol Polfarmex®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Danazol\\_Polfarmex\\_200.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Danazol_Polfarmex_200.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac 75 Duo®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac\\_75\\_Duo.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac_75_Duo.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Divina®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/DIVINA\\_tabl\\_2mg2mg10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/DIVINA_tabl_2mg2mg10mg.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Exacyl®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/EXACYL\\_tablpowl\\_500mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/EXACYL_tablpowl_500mg.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)

- 
14. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Femoston Conti®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Femoston\\_conti.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Femoston_conti.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen Hasco®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Ibuprofen\\_Hasco\\_200\\_kaps.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Ibuprofen_Hasco_200_kaps.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketonal®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Ketonal\\_roztw\\_50mgmll.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Ketonal_roztw_50mgmll.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Klimonorm®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Klimonorm\\_Tab1\\_drazowan.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Klimonorm_Tab1_drazowan.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
18. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Luteina 50®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina50\\_tablpodjez\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina50_tablpodjez_50mg.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
19. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Meloxicam Arrow®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Meloxicam\\_Arrow\\_7\\_5\\_15\\_tabletki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Meloxicam_Arrow_7_5_15_tabletki.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
20. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nabuton VP®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/NabutonVP\\_tabl\\_500mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/NabutonVP_tabl_500mg.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
21. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nimesil®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Nimesil\\_granulat\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Nimesil_granulat_100mg.pdf) (data dostępu 17.05.2016 r.)
22. Chegini N., *Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder*, Semin Reprod Med 2010, 28: 180-203.
23. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
24. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80
25. Cramer S, Patel A., *The frequency of uterine leiomyomas*, Am. J. Clin. Pathol., 1990, 94: 435-438
26. Flake G., Anderson J., Dixon D., *Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas: A Review*, Environmental Health Perspectives 2003, 111(8): 1037-1054
27. Farquhar C., Arroll B., Ekeroma A. i in., *Wytyczne dotyczące leczenia mięśniaków macicy opracowane zgodnie z zasadami EBM*, Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2001; 41: 125-140
28. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
-

- 
29. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 14.04.2016 r.)
  30. Higham J., O'Brien P., Shaw R., *Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart*, British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1990, 97: 734-739
  31. [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision \(ICD-10\)-WHO Version for 2016](http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/D10-D36), <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/D10-D36> (data dostępu 06.05.2016 r.)
  32. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
  33. Knapp P., Chabowski A., Knapp P., *Epidemiologia mięśniaków macicy*, Przegląd menopauzalny 2012, 2: 119-123 (Knapp 2012a)
  34. Knapp P., Chabowski A., *Molekularne i cytogenetyczne podstawy rozwoju mięśniaków macicy*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2012, 66:23-32 (Knapp 2012b)
  35. Kołłątaj M., Wordliczek J., Dobrogowski J., *Kwestionariusz do Oceny Bólu McGill (McGill Pain Questionnaire, MPQ) i skrócona wersja Kwestionariusza do Oceny Bólu McGill*, PTBB Ból 2013, 14(3): 10-13
  36. Królak I., *Niepłodność kobieca. Interpretacja wyników badań hormonalnych. Cz. 1 Hormony przysadkowe*, 2007, 1-15
  37. Lasmar R., Xinmei Z., Indman P., Celeste R. i in., *Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study*, Fertility and Sterility 2011, 95(6): 2073-2077
  38. Ludwin A., *Transrektalna ultrasonografia śródoperacyjna w monitorowaniu histeroskopowej elektroresekcji mięśniaków podśluzówkowych macicy*, Kraków 2009, 1-153
  39. Morek M., Bogunia E., Plewka A., *Czy poziom ekspresji COX-2 oraz iNOS może być czynnikiem prognostycznym w diagnozie mięśniaków macicy?*, Ann. Acad. Med. Siles 2012, 66, 1:28-34
  40. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.*
-

- 
41. Parker W., *Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas*, *Fertility and Sterility* 2007, 87(4): 725-736
  42. Peddada S., Laughlin S., Miner K. i in., *Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008, 105(50): 19887-19892
  43. Polski portal z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (aktualizowany w 2013 r.), <http://wyszukiwarka.icd10.pl/index.php> ([data dostępu 06.05.2016 r.](#))
  44. Portal dla lekarzy, *Medycyna Praktyczna*, Wytyczne dotyczące leczenia mięśniaków macicy opracowane zgodnie z zasadami EBM, <http://www.mp.pl/artykuly/11891#13> (data dostępu 11.05.2016 r.)
  45. Portal edukacyjny *Embolizacja Mięśniaków Macicy* firmy *EMBOMED*, [www.embolizacjamiesniakowmacicy.pl](http://www.embolizacjamiesniakowmacicy.pl), (data dostępu 06.05.2016 r.)
  46. Portal Informacyjny Głównego Urzędu Statystycznego, <http://stat.gov.pl/metainformacje/slownik-pojec/pojecia-stosowane-w-statystyce-publicznej/864,pojecie.html> (data dostępu 06.05.2016 r.)
  47. Portal Informacyjny Głównego Urzędu Statystycznego, *Stan i struktura ludności według wieku w latach 1989 – 2014*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosci,16,1.html> (data dostępu 12.05.2016 r.)
  48. Portal NFZ, *Analiza przekrojowa Jednorodnych Grup Pacjentów*, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/AnalizaPrzekrojowa.aspx> (data dostępu: 06.05.2016 r.)
  49. Portale medyczne, *Kamień milowy w leczeniu mięśniaków macicy*, <http://portalemedyczne.pl/266/4893/kamien-milowy-w-leczeniu-miesniakow-macicy/> (data dostępu: 18.05.2016 r.)
  50. Portale medyczne, *Mięśniaki macicy a jakość życia seksualnego*, <http://portalemedyczne.pl/3317/2047/miesniaki-macicy-a-jakosc-zycia-seksualnego/> (data dostępu 06.05.2016 r.)
  51. Pośpiech-Gąsior, *Wpływ mięśniaków macicy na przebieg ciąży, porodu oraz porożu*, Praca doktorska, Kraków 2011
  52. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 17.05.2016 r.)
-

- 
53. Pritts E., Parker W., Olive D., *Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence*, Fertility and Sterility 2009, 91(4): 1215-1223
54. Robak-Chołubek D., Jakiel G., *Mięśniaki macicy*, Przegląd menopauzalny 2006, 6: 409-412
55. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
56. Sobstyl M., Baran A., Robak-Chołubek D., *Miomektomia laparoskopowa Laparoscopic myomectomy*, Przegląd Menopauzalny 2008; 1: 54–58
57. Szutowicz A., Raszei-Specht A., *Diagnostyka laboratoryjna, tom I*, Gdański Uniwersytet Medyczny 2009, 1-276; <http://pbc.gda.pl/Content/1697/skrypt.pdf> (data dostępu 19.05 2016 r.)
58. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
59. Vilos G., Allaire C., Laberge P., Leyland N., *The management of uterine leiomyomas*, SOGC clinical practice guideline 2015, 318: 157-178
60. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 14.04.2016 r.)
61. Wise L., Palmer J., Harlow B., *Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study*, Am J Epidemiol 2004; 159: 113-23.

### Wytyczne i rekomendacje

62. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 264/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. 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*, 2014
-

- 
63. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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*, 2014
  64. All Wales Medicines Strategy Group, *ESMYA 5 mg, Final Appraisal Recommendation*, 2013
  65. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, *AWMSG Secretariat Assessment Report, Ulipristal acetate (Esmya®) 5 mg tablets, reference number: 1575*, 2013
  66. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): *Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide, AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas*, Journal of Minimally Invasive Gynecology 2012, Volume 19, Issue 2, 152 – 171
  67. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Fibristal, CDEC Final Recommendation*, 2013
  68. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Marret H., Fritel X., Ouldamer L. i in., *Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines*, European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2012, Volume 165, Issue 2, 156 – 164
  69. Greater Manchester Medicines Management Group, *Ulipristal acetate (Esmya®) 5mg Tablets for the treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids prior to surgery*, 2013
  70. Haute Autorité de Santé, *ESMYA 5 mg, Commission de la Transparence*, 2015
  71. Haute Autorité de Santé, *ESMYA 5 mg, Transparency Committee*, 2012
  72. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), *Selective Progesterone Receptor Modulators for uterine fibroid treatment – the statement of the Polish Gynecological Society Experts [Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy]*, Ginekologia Polska 2012; 83(07): 555 – 557
-



---

73. Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy (PTMA), *Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy*, Przegląd Menopauzalny 2012, 2: 73 – 80

74. Scottish Medicine Consortium, *Ulipristal acetate, 5mg, tablet (Esmya®)*, 2013

75. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), *SOGC Clinical Practice Guideline. The Management of Uterine Leiomyomas*, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2015; 37(2): 157–178

76. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), *SOGC Clinical Practice Guideline. The Management of Uterine Fibroids in Women With Otherwise Unexplained Infertility*, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2015; 37(3): 277 – 285

**Badania włączone do analizy (I etap):**

77. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), *CDR Clinical Review Report For Fibrystal*, 2013

78. Kalampokas T., Kamath M., Boutas I., Kalampokas E., *Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis*, Gynecol. Endocrinol., 2015, Early Online: 1-6

**Badania włączone do analizy (II etap):**

79. Barlow D.H., Lumsden M.A., Fauser B.C. i in., Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo, Human Reproduction 2014, 29 (3), pp 480-489

80. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Assessment report Esmya®*, 2011, 1-106

81. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. i in., Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery, New England Journal of Medicine 2012, 366 (5), pp 409-420 (Donnez 2012a)

82. Esmya®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Europejska Agencja Leków (EMA) 2016; [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002041/WC500124085.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002041/WC500124085.pdf) (data dostępu 16.05.2016 r)

83. European Medicines Agency, *European public assessment report (EPAR), Esmya®*, 2015, 1-3

84. European Medicines Agency, *Assessment report Esmya, ulipristal*, EMA/141637/2012, 15 grudnia 2011

---



- 
85. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, Esmya®, 2016
86. Simone F., Annalisa R., Emanuela T. i in., *Ulipristal Acetate Before High Complexity Hysteroscopic Myomectomy: A Retrospective Comparative Study*, Journal of Minimally Invasive Gynecology 2016, Vol 23, No 3, 390–395

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:**

##### I etap

87. Bestel E., Donnez J., *The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids*, Expert Review of Endocrinology and Metabolism 2014, 9 (1): 79-92
88. Bhathena R., *Progesterone receptor modulators*, J Fam Plann Reprod Health Care 2010, 36 (3): 179
89. Biglia N., Carinelli S., Maiorana A. i in., *Ulipristal acetate: A novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids.*, Drug Design, Development and Therapy 2014, 8: 285-292
90. Bohlmann M., Hornemann A., Sängner N. i in., *Medikamentöse Myomtherapie*, Gynakologische Endokrinologie 2015, 13 (4): 226-231
91. Brażert M., Korman M., Pawelczyk L., *Applicability of selective progesterone receptor modulators in the treatment of uterine leiomyomata and their future role in the field of gynecology*, Ginekologia Polska 2013, 84 (9): 794-800
92. Carranza-Mamane B., Sherbrooke Q., Havelock J. i in., *The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility*, Journal of obstetrics and gynaecology Canada 2015, 37 (3): 277-288
93. Chabbert-Buffet N., Dvourétchenskaia O., Jablonski C., Bouchard P., *Clinical use of selective progesterone receptor modulators*, Medecine Therapeutique Endocrinologie et Reproduction 2005, 7 (2): 100-108
94. Cook H., Ezzati M., Segars J., McCarthy D., *The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes*, Minerva Ginecologica 2010, 62 (3): 225-236
95. Croxtall J., *Ulipristal acetate: in uterine fibroids*, Drugs 2012, 72 (8): 1075-85
96. Delev D., *Ulipristal acetate – a review of the new therapeutic indications and future prospects*, Folia medica 2013, 55 (3-4): 5-10
-

- 
97. Donnez J., Arriagada P., Donnez O., Dolmans M., *Current management of myomas: The place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators*, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2015, 27 (6): 422-431 (Donnez 2015b)
98. Donnez J., Donnez O., Dolmans M., *With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?*, Fertil Steril 2014, 102 (3): 640-8
99. Duhan N., *Advances in management of uterine myomas*, Front Biosci (Elite Ed) 2013, 5: 12-22
100. Fernandez H., *Fibromes utérins*, La Revue du praticien 2014, 64 (4): 540-544
101. Fischl F., *News: Ulipristal acetate (UPA) for conservative treatment of myoma and control of bleeding in uterus fibroids*, Journal fur Gynakologische Endokrinologie 2016, 26 (1): 30-36
102. Galliano D., *Ulipristal acetate in uterine fibroids*, Fertility and Sterility. 2015, 103 (2): 359-360
103. Guo X., Segars J., *The Impact and Management of Fibroids for Fertility, An Evidence-Based Approach.*, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2012, 39 (4): 521-533
104. Hoellen F., Hornemann A., Alkatout I., Bohlmann M., *Operative options for uterine fibroids*, Gynakologische Endokrinologie 2015, 13 (4): 219-225
105. Hoellen F., Griesinger G., Bohlmann M., *Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2013, 14 (15): 2079-2085
106. Islam S., Protic O., Giannubilo S. i in., *Uterine leiomyoma: Available medical treatments and new possible therapeutic options*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013, 98 (3): 921-934
107. Kusnick C., *Ulipristal effective in the treatment of uterine myomas: Progesterone receptor modulator reduces size of myoma*, Deutsche Apotheker Zeitung 2012, 152 (6): 51
108. Lewis E., Chason R., DeCherney A. i in., *Novel hormone treatment of benign metastasizing leiomyoma: An analysis of five cases and literature review*, Fertility and Sterility 2013, 99 (7): 2017-2024
109. Lyseng-Williamson K., Croxtall J., *Ulipristal acetate: A guide to its use in uterine fibroids*, Drugs and Therapy Perspectives 2012, 28 (9): 1-4
-

- 
110. Maruo T., Ohara N., Yoshida S. i in., *Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas*, Expert Opin Drug Discov 2011, 6 (9): 897-911
  111. Maruo T., *Progesterone and progesterone receptor modulator in uterine leiomyoma growth*, Gynecological Endocrinology 2007, 23 (4): 186-187
  112. Moravek M., Bulun S., *Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution*, Curr Opin Obstet Gynecol 2015, 27 (4): 276-83
  113. Nagy B., Timár G., Józwiak-Hagymásy J., *The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids*, European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2014, 175 (1): 75-81
  114. Neuvians T., *Uterus myomas: Extension of drug therapeutic options with ulipristal acetate*, Arzneimitteltherapie 2012, 30 (4): 126-127
  115. Pérez-López F., Ornat L., Ceausu I. i in., *EMAS position statement: Management of uterine fibroids*, Maturitas 2014, 79 (1): 106-116 (Pérez-López 2014a)
  116. Pérez-López F., *Ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroids: facts and pending issues*, Climacteric 2015, 18 (2): 177-81 (Pérez-López 2014b)
  117. Puchar A., Luton D., Koskas M., *Ulipristal acetate for uterine fibroid-related symptoms*, Drugs Today (Barc) 2015, 51 (11): 661-7
  118. Rabe T., Ahrendt H., Bitzer J. i in., *Intermittent treatment with ulipristal acetate for conservative treatment of uterine leiomyoma and bleeding control in patients with hypermenorrhoea caused by uterine leiomyoma*, Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2015, 12 (2): 65-74
  119. Robinson G., *XX FIGO world congress of gynecology and obstetrics, Rome, Italy, 7-12 October 2012*, Journal of Family Planning and Reproductive Health Care 2013, 39 (1): 50
  120. Sabourin G., *Fibrystal: uterine fibroids' volume reduction*, Perspective infirmiere : revue officielle de l'Ordre des infirmieres et infirmiers du Quebec 2013, 10 (5): 62
  121. Sidło-Stawowy A., Nowak K., Nowak S. i in., *Myoma uteri - Methods of treatment*, Ginekologia i Położnictwo 2015, 37 (3): 37-41
  122. Singh S., Belland L., *Contemporary management of uterine fibroids: Focus on emerging medical treatments*, Current Medical Research and Opinion 2015, 31 (1): 1-12
  123. Spitz I., *Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium*, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2009, 21 (4): 318-324
-

- 
124. Stovall D., Mikdachi H., *Treatment of symptomatic uterine leiomyomas with selective progesterone receptor modulators*, Expert Review of Obstetrics and Gynecology 2011, 6 (6): 579-582
  125. Strowitzki T., Griesinger G., Rabe T., *Pharmaceuticals update gynecological endocrinology, reproductive medicine and hormonal contraception*, Gynakologe 2014, 47 (7): 466-471
  126. Szamatowicz M., Kotarski J., *Selective Progesterone receptor modulator (ulipristal acetate) - a new option in the pharmacological treatment of uterine fibroids in women*, Ginekologia Polska 2013, 84 (3): 219-222
  127. Tafi E., Scala C., Maggiore U. i in., *Drug safety evaluation of ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids*, Expert Opinion on Drug Safety 2015, 14 (6): 965-977
  128. Talaulikar V., Manyonda I., *Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids*, Adv Ther 2012, 29 (8): 655-63
  129. Talaulikar V., *Uterine fibroids and Ulipristal*, Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine 2014, 24 (8): 254-255
  130. Trefoux Bourdet A., Luton D., Koskas M., *Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: Current evidence*, International Journal of Women's Health 2015, 7: 321-330
  131. Tsoi B., Blackhouse G., Ferrazzi S. i in., *Incorporating ulipristal acetate in the care of symptomatic uterine fibroids: A Canadian cost-utility analysis of pharmacotherapy management*, ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015, 7: 213-225
  132. Whitaker L., Williams A., Critchley H., *Selective progesterone receptor modulators*, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2014, 26 (4): 237-242
  133. Wilhelmi E., *Ulipristal acetate for preoperative treatment of symptomatic myomas*, Journal fur Pharmakologie und Therapie 2012, 21 (3): 92-94
  134. Williams A., Bergeron C., Barlow D., Ferenczy A., *Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate*, International Journal of Gynecological Pathology 2012, 31 (6): 556-569
  135. Zalewski M., Neulen J., *Update of Conservative Systemic Treatment of Uterine Fibroids*, Current Obstetrics and Gynecology Reports 2014, 3 (3): 191-195
  136. Zalewski M., Neulen J., Zeppernick F., *Erratum to: Update of Conservative Systemic Treatment of Uterine Fibroids*, Current Obstetrics and Gynecology Reports 2014, 3 (3): 196-200
-

## II etap

137. Bettocchi S., Baranowski W., Doniec J. i in., *Hysteroscopic Patterns in Women on Treatment With Ulipristal Acetate 5 mg/day: A Preliminary Study*, Journal of Minimally Invasive Gynecology 2016, 1-6, doi: 10.1016/j.jmig.2016.01.010
138. Bizzarri N., Ghirardi V., Remorgida V. i in., *Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study.*, European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2015, 192: 22-26
139. Briggs P., *The management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids using Ulipristal acetate, 5 mg daily (Esmya, PregLem), followed by the introduction of a Levonorgestrel-Intrauterine System (LNG-IUS, Mirena, Bayer)*, Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia 2013, 35 (1): 150-152
140. Czuczwar P., Wozniak S., Szkodziak P. i in., *Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observational study*, Ultrasound in obstetrics & gynecology 2015, 45 (6): 744-750
141. Donnez J., Donnez O., Matule D. i in., *Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate*, Fertil Steril 2016, 105 (1):165-173 (Donnez 2015c)
142. Donnez J., Hudecek R., Donnez O. i in., *Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids*, Fertility and sterility 2015, 103 (2): 519-527 (Donnez 2015)
143. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. i in., *Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids*, New England Journal of Medicine 2012, 366 (5): 421-432 (Donnez 2012b)
144. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. i in., *Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids*, Obstetrical and Gynecological Survey 2013, 68 (2): 99-100
145. Grzechocińska B., Gadomska H., Zygula A., Wielgos M., *Application of ulipristal acetate in female patients with uterine fibroids*, Neuroendocrinology Letters 2014, 35 (3): 175-178
146. Luyckx M., Squifflet J., Jadoul P. i in., *First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids*, Fertility and Sterility 2014, 102 (5): 1404-1409
147. Masche U., *Ulipristal*, Pharma-Kritik 2014, 36 (5): 19-20
148. Sancho J., Delgado V., Valero M. i in., *Hysteroscopic myomectomy outcomes after 3-month treatment with either Ulipristal Acetate or GnRH analogues: a retrospective comparative study*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016, 198: 127-30

- 
149. Simone F., Annalisa R., Emanuela T. i in., *Ulipristal acetate prior to high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study*, Journal of Minimally Invasive Gynecology 2016, doi: 10.1016/j.jmig.2015.12.002
  150. Tikhomirov A., Zayratyants O., *Inhibition of angiogenesis and growth factor production in combination with induction of metalloproteinase activity in the regression of uterine leiomyomas after Esmya treatment course*, Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia 2014, 36 (6): 590-595
  151. Ulipristal PROTOCOL, *Ulipristal acetate versus conventional management of heavy menstrual bleeding (HMB; including uterine fibroids): a randomised controlled trial and exploration of mechanism of action (UCON trial) (Project record)*, Health Technology Assessment Database YR: 2015 NO: 1, Protocol version 2.0, 1-62
  152. Verguts J., Orye G., Marquette S., *Symptom relief of leiomyomatosis peritonealis disseminata with ulipristal acetate*, Gynecological Surgery 2014, 11 (1): 57-58
  153. Woźniak S., Szkodziak P., Czuczwar P. i in., *The effect of ulipristal acetate treatment on symptomatic uterine fibroids within 12-months follow-up*, Przegląd Menopauzalny 2014, 18 (1): 18-21
-