



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Esmya (octan uliprystalu)**

**we wskazaniu:**

**„Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku  
rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków  
macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4350.12.2016

Data ukończenia: 7 października 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Gedeon Richter Plc.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Gedeon Richter Plc.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACTH</b>	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – hormon adrenokortykotropowy
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality (USA)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	ang. <i>budget impact analysis</i> – analiza wpływu na budżet
<b>BMI</b>	ang. Body Mass Index – wskaźnik masy ciała
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHMP</b>	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CISH</b>	Chromogenic <i>in situ</i> hybridization
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>CUA</b>	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
<b>CVZ</b>	College Voor Zorgverzekeringen, Holandia
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DACEHTA</b>	Danish Centre for Health Technology Assessment, Dania
<b>DECIT-CGATS</b>	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, Brazylia
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	ang. <i>European public assessment report</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>Fe</b>	żelazo
<b>FSH</b>	ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy
<b>GIN</b>	<i>Guidelines International Network</i>
<b>GMMMG</b>	Great Manchester Medicines Management Group
<b>GnRH</b>	ang. <i>gonadotropin releasing hormone</i> – gonadoliberyna
<b>GR</b>	Gezondheidsraad, Holandia
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GVS</b>	Medicines Reimbursement System (nld. <i>Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé

<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HRQoL</b>	health related quality of life
<b>HSAC</b>	Health Services Assessment Collaboration, Nowa Zelandia
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HTZ</b>	hormonalna terapia zastępcza
<b>ICUR</b>	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
<b>IECS</b>	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy, Argentyna
<b>INAMI</b>	Institut national d'assurance maladie-invalidité, Belgia
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>ITT</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i> )
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LNG-IUS</b>	ang. <i>levonorgestrel intrauterine system</i> – domaciczny system zawierający lewonorgestrel
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>mITT</b>	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MIOM</b>	miomektomia histeroskopowa
<b>MRI</b>	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse (USA)
<b>NHMRC</b>	<i>National Health and Medical Research Council</i> (Australia)
<b>NHSC</b>	ang. <i>National Horizon Scanning Centre</i>
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NOS</b>	skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> )
<b>NPCH</b>	naturalny przebieg choroby
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OC</b>	ang. <i>oral contraception</i> – antykoncepcja doustna
<b>OR</b>	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
<b>PAEC</b>	ang. <i>progesteron receptor modulators associated endometrial changes</i> – zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pictorial Bleeding Assessment Chart</i> – obrazkowa skala oceny utraty krwi
<b>PP</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol analysis</i> )

<b>PPI</b>	ang. <i>present pain intensity</i> – obecne nasilenie bólu
<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
<b>QALY</b>	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyk
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SBU</b>	Swedish Council on Health Technology Assessment, Szwecja
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy
<b>SF-MPQ</b>	ang. <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> – skrócony kwestionariusz oceny bólu wg McGilla
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Szkockie Konsorcjum Lekowe (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SPRM</b>	ang. <i>selective progesterone receptor modulator</i> – selektywny modulator receptora progesteronowego
<b>STEPW</b>	ang. <i>Size, Topography, Extension, Penetration and Wall</i>
<b>SUKL</b>	Státní Ústav Pro Kontrolu Léčiv, Czechy
<b>TEAE</b>	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TLV</b>	Tandvärds- Och Läkemedelsförmånsverket, Szwecja (ang. <i>The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i> )
<b>TSH</b>	ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy
<b>TVUS</b>	ang. <i>transvaginal ultrasound</i> – ultrasonografia przezpochwowa
<b>UAE</b>	ang. <i>uterine artery embolization</i> – embolizacja tętnic macicznych
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UPA</b>	ang. <i>ulipristal acetate</i> – octan uliprystalu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	ang. <i>visual analog scale</i> – wizualna skala analogowa
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>ZonMw</b>	The Medical and Health Research Council of The Netherlands, Holandia

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>13</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	13
3.1.1. Informacje podstawowe .....	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	38
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39

4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	47
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	55
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	55
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	55
4.3.	Komentarz Agencji .....	56
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>58</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	59
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	65
5.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>66</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	72
6.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>79</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>81</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	81
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	82

<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>83</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>86</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>88</b>



## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia	11.07.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	PLR.4600.1247.2016.BR
Korekta pisma zlecającego z Ministerstwa Zdrowia	13.07.2016 r.
	PLR.4600.1247.2016.1.BR

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Esmya (uliprystal acetate), tabletki, 5 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990958436.

Wnioskowane wskazanie:

Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy.

---

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

- lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- za odpłatnością ryczałtową
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Esmya (uliprystal acetate), tabletki, 5 mg, 28 tabletek – ████████ PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

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

---

Wnioskodawca:

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

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.07.2016 r., znak PLR.4600.1247.2016.BR (data wpływu do AOTMiT 13.07.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Esmya (uliprystal acetate), tabletki, 5 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990958436.

Pismem z dnia 18 lipca 2016 r., znak: PLR.4600.1247.2016.1.BR Ministerstwo Zdrowia przekazało korektę ww. zlecenia, polegającą na sprostowaniu błędu pisarskiego w treści wnioskowanego wskazania z „Pooperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy” na „Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.08.2016 r., znak: OT.4350.12.2016.AKJ.4.

Pismem z dnia 9.08.2016 r., znak: PLR.4600.1247.2016.2.BR, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 07.09.2016 r. Agencja otrzymała informację o zawieszeniu postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Esmya (pismo MZ znak: PLR.4600.1247.2016.3.BR, z dnia 02.09.2016 r.). Pismem z dnia 19 września 2016 r., znak: PLR.4600.1247.2016.4.BR Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji informację o odwieszeniu postępowania administracyjnego. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.09.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1247.2016.5.BR z dnia 20.09.2016 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.0 Esmya (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, ██████████, Warszawa, czerwiec 2016;
- Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0 Esmya (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, ██████████, Warszawa, czerwiec 2016;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Esmya (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, ██████████, Warszawa, czerwiec 2016;
- Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. Esmya (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, ██████████, Warszawa, czerwiec 2016;
- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.1 Esmya (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, ██████████, Warszawa, 6 września 2016;
- Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1 Esmya (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, ██████████, Warszawa, 6 września 2016;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Esmya (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, [REDACTED], Warszawa, 6 września 2016.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, niemniej jednak wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich danych zgodnie z wymaganiami Agencji.

**Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wnioskodawca w opisie metodyki badania Simone 2016 nie wskazał hipotezy badawczej.	Tak	Wyjaśniono.
Dostarczony dokument nie umożliwia weryfikacji i powtórzenia kalkulacji prawdopodobieństwa przejść między stanami w fazie przedoperacyjnej. Ponadto należy zauważyć, iż dokument ów nie został w pełni przystosowany do potrzeb analizy przedstawionej Agencji – m.in. arkusz zawierający parametry domyślne modelu zawiera wartości właściwe dla warunków szwedzkich, co powoduje wyczytanie ich w przypadku próby zresetowania ustawień modelu.	Tak	Uzupełniono.
Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, oraz nie zawiera ona oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. Ponadto AE nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 2.	Tak	Wyjaśniono.
Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystywanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Pominięto zmienność parametru modelu, jakim jest odsetek pacjentów zmieniających rodzaj operacji w wyniku leczenia przedoperacyjnego oraz nie przedstawiono kalkulacji z wykorzystaniem wartości skrajnych tego parametru. Należy zaznaczyć, iż według badania PEARL I częstość wykonywania mniej inwazyjnej operacji niż pierwotnie zaplanowano z powodu poprawy objawów choroby była zbliżona w grupie przyjmującej octan uliprystalu i w grupie nie przyjmującej leczenia przygotowującego do operacji, w związku z czym konieczne jest uwzględnienie wariantu zakładającego brak różnic między interwencjami w zakresie tego parametru.	Tak	Uzupełniono.
AE nie zawiera uzasadnienia przyjętej długości pierwszego cyklu leczenia (5 tyg.) oraz przyjętej długości miesięcznej terapii preparatem Esmya wynoszącej 28 dni.	?	Przekazano wyjaśnienie, iż długość pierwszego cyklu w modelu (5 tyg.) oraz kolejnych miesięcznych cykli zostały przyjęte ze względu na konstrukcję modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę(...). Opakowanie leku Esmya wystarcza na 28 dni terapii, przyjęto jednak założenie, że w ciągu 3 cykli zużyte zostaną 3 opakowania leku (po jednym opakowaniu w każdym z cykli, w tym również w cyklu 5 tygodniowym).
Analiza wpływu na budżet (AWB) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b Rozporządzenia). Populację docelową dla interwencji wnioskowanej stanowią wszystkie pacjentki zakwalifikowane do operacji, natomiast w analizie wnioskodawcy jako populację docelową wskazano pacjentki, u których przeprowadzono operację.	?	Przekazano wyjaśnienie, które szczegółowo omówiono w rozdziale 6.3.1.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Ponadto niespełniony jest wymóg określony w § 8 pkt 2 Rozporządzenia w brzmieniu: wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz ekspertyz i opinii. W AE nie wskazano dokładnych źródeł dla obliczeń rozkładu prawdopodobieństw operacji w wariacie podstawowym i alternatywnym przedstawionych w Tabeli 23. Co więcej nie znajdują one odzwierciedlenia w rozkładzie prawdopodobieństw operacji znajdujących się w modelu przygotowanym w MS Excel.	Tak	Uzupełniono.

Ponadto Agencja, w związku faktem, iż firma dokonała oszacowań dotyczących kosztu porady ginekologicznej jedynie na podstawie danych pochodzących z 9 ośrodków, zwróciła się z prośbą do wnioskodawcy o przeprowadzenie obliczeń na podstawie większej liczby ośrodków z całej Polski. Prośba ta nie została uwzględniona w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Esmya (uliprystal acetate), tabletki, 5 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990958436.
<b>Kod ATC</b>	G03XB02
<b>Substancja czynna</b>	octan uliprystalu
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy.
<b>Dawkowanie*</b>	<p>W leczeniu stosuje się jedną tabletkę 5 mg przyjmowaną doustnie raz na dobę w czasie cykli leczenia trwających do 3 miesięcy każdy.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte wyłącznie w przypadku wystąpienia miesiączki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwszy cykl leczenia powinien rozpocząć się w pierwszym tygodniu miesiączki;</li> <li>- ponowne cykle leczenia należy rozpocząć możliwie jak najszybciej podczas pierwszego tygodnia drugiej miesiączki po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.</li> </ul> <p>Lekarz powinien poinstruować pacjentkę o konieczności okresowego przerywania leczenia.</p> <p>Przeprowadzono badania nad leczeniem przerywanym, powtarzanym, wynoszącym do 4 przerywanych cykli leczenia.</p> <p>Jeżeli pacjentka pominie dawkę, powinna jak najszybciej przyjąć octan uliprystalu. Jeżeli dawkę pominięto ponad 12 godzin temu, pacjentka nie powinna przyjmować pominiętej dawki ty ko wznowić zwykły schemat dawkowania.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Octan uliprystalu jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego, wykazującym działanie tkankowo swoiste i częściowo antagonistyczne dla progesteronu.</p> <p><u>Endometrium</u></p> <p>Octan uliprystalu wywiera bezpośredni wpływ na endometrium. W przypadku rozpoczęcia leczenia podczas cyklu miesięczkowego przy dawce dobowej wynoszącej 5 mg u większości pacjentek (w tym pacjentki z mięśniakiem) pierwsza miesiączka będzie występowała aż do jej zakończenia, jednak kolejna pojawi się dopiero po zaprzestaniu leczenia. Po zakończeniu leczenia za pomocą octanu uliprystalu cykle menstruacyjne powinny powrócić w ciągu 4 tygodni.</p> <p>Bezpośrednie działanie na endometrium skutkuje wystąpieniem swoistych tkankowo zmian histologicznych zwanych „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (ang. „<i>Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes</i>”, PAEC). Obraz histologiczny charakteryzuje się zwykle obecnością nieaktywnych i słabo proliferujących komórek nabłonka związanych z asymetrią rozrostu zrębu i nabłonka, wywołującą istotne, torbielowate rozszerzenie gruczołów z towarzyszącym wpływem estrogenu (mitotyczny) i progestyny (wydzielnicze) na komórki nabłonka. Podobny schemat odnotowano u około 60% pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu przez okres 3 miesięcy. Zmiany te ustępują po zaprzestaniu leczenia. Nie należy mylić ich z przerostem endometrium.</p> <p>U około 5% pacjentek w wieku rozrodczym, u których występowały obfite miesiączki, nastąpił wzrost grubości endometrium powyżej 16 mm. U około 10–15% pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu endometrium może ulec pogrubieniu (&gt;16 mm) podczas pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia. W przypadku powtarzanych cykli leczenia wzrost grubości endometrium był rzadziej obserwowany (u 4,9% pacjentek po drugim cyklu leczenia i 3,5% pacjentek 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</p>

	<p>miesiący od zakończenia cyklu leczenia, może zająć konieczność zbadania przyczyny w ramach standardowego postępowania klinicznego w celu wykluczenia innych chorób podstawowych.</p> <p><u>Mięśniaki</u></p> <p>Octan uliprystalu wywiera bezpośrednie działanie na mięśniaki, powodując redukcję ich wielkości na drodze hamowania proliferacji komórek i indukcji apoptozy.</p> <p><u>Przysadka mózgowa</u></p> <p>Dawka dobowo octanu uliprystalu wynosząca 5 mg powoduje u większości pacjentek zahamowanie owulacji, co warunkuje utrzymanie poziomu progesteronu o wartości około 0,3 ng/ml.</p> <p>Dawka dobowo octanu uliprystalu o wartości 5 mg u większości pacjentek powoduje częściowy spadek stężenia FSH, jednak stężenie estradiolu w surowicy zostaje utrzymane w ramach środkowego okresu fazy pęcherzykowej cyklu i jest ono bliskie stężeniu występującemu u pacjentek otrzymujących placebo.</p> <p>Octan uliprystalu nie wpływa na stężenia hormonów TSH, ACTH i prolaktyny.</p>
--	---

FSH - Hormon folikulotropowy, FSH (ang. follicle-stimulating hormone); TSH - tyreotropina, hormon tyreotropowy, (ang. thyroid-stimulating hormone); ACTH – hormon polipeptydowy, adrenokortykotropina (ang. adrenocorticotropic hormone).

[Źródło: ChPL Esmya (ostatnia aktualizacja 02.05.2016 r.), [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)]

\*dawkowanie opisane w ChPL dotyczy dwóch wskazań, z których jedno obejmuje okresowe leczenie objawów mięśniaków.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23.02.2012 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Octan uliprystalu jest wskazany w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.</li> <li>2. Octan uliprystalu jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.</li> </ol>
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.

[Źródło: ChPL Esmya (ostatnia aktualizacja 02.05.2016 r.), [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)]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Esmya we wskazaniu „leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia” pokrywającym się w znacznym stopniu z obecnie wnioskowanym wskazaniem stanowił przedmiot oceny Agencji w 2014 r. Poprzedni wniosek dotyczył jednak 2 cykli leczenia, natomiast zgodnie z obecnym wnioskiem lek ma być stosowany w 1 cyklu, trwającym 3 miesiące.

Lek Esmya uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji (nr 264/2014).

W uzasadnieniu Rada Przejrzystości wskazała, iż 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). Postępowanie takie stwarza warunki do właściwego przygotowania pacjentki do zabiegu (wyrównanie niedokrwistości) i umożliwia wdrożenie mniej inwazyjnych technik (laparoscopia) i procedur oszczędzających narząd (wyłuszczenie zmian). Octan uliprystalu jest refundowany w większości (22) państw Unii Europejskiej w tym kilku (4) krajach o podobnym do Polski PKB.

[Stanowisko Rady Przejrzystości nr 371/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Esmya]

W uzasadnieniu do rekomendacji Prezes Agencji zaznaczył natomiast, iż koniecznym jest obniżenie kosztów terapii poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

Jednocześnie dodano, iż leczenie przedoperacyjne może stwarzać warunki do właściwego przygotowania pacjentki do zabiegu (wyrównanie niedokrwistości), jednak nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i placebo w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej. Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy wskazuje, że stosowanie octanu uliprystalu w porównaniu z placebo skutkowało istotnie częstszym zahamowaniem krwawienia z macicy oraz znamienne większą redukcją objętości



Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Esmya. Lek nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, bowiem w żadnej grupie limitowej nie znajduje się lek o tej samej nazwie międzynarodowej, tych samych mechanizmach działania i podobnym działaniu terapeutycznym, zgodności wskazań i przeznaczeń oraz tej samej skuteczności.

### Poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Esmya miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym przy odpłatności ryczałtowej.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

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

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

### Epidemiologia

Dokładne ustalenie liczby kobiet z mięśniakami macicy nie jest do końca możliwe, ponieważ u większości osób nie dają one objawów. Objętość mięśniaków zmniejsza się wraz z wiekiem co utrudnia wykonywanie badań pośmiertnych. W badaniu przeprowadzonym w USA zachorowalność wahała się od 2 do 12,8 przypadków na 1000 osób w ciągu roku. Częstość występowania wzrasta u kobiet w wieku rozrodczym wraz z wiekiem (Tabela 6), aby obniżyć się po menopauzie. Istnieją również różnice rasowe – u Afroamerykanek częstość występowania mięśniaków macicy jest wyższa, niż u kobiet rasy białej. Według polskiego przeglądu Knapp 2012 mięśniaki macicy występują u 25% kobiet.

**Tabela 6. Częstość występowania mięśniaków macicy w różnych grupach wiekowych wg Nurses Health Study**

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

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

- przedłużona ekspozycja na estrogeny (kobiety, u których pierwsza miesiączka wystąpiła przed 13. r.ż. mają większe ryzyko wystąpienia mięśniaków, podawanie leków wywołujących hipostrogenizm wiąże się ze zmniejszeniem objętości guzów),
- rodność (ryzyko zmniejszone o 20-50% w przypadku urodzenia jednego dziecka i nawet 70-80% u kobiet, które urodziły więcej niż czwórkę dzieci),
- hormonoterapia – ekspozycja na egzogenne estrogeny i progesteron ma wpływ na rozwój mięśniaków. Badania dotyczące związku między doustną antykoncepcją hormonalną a mięśniakami dały sprzeczne wyniki, które tłumaczy się heterogenicznością wiekową i rasową badanych grup oraz różnymi rodzajami doustnej antykoncepcji hormonalnej. W niektórych badaniach, u kobiet, które przyjmowały HTZ obserwowano zarówno brak wzrostu, jak i możliwość przyspieszonego rozwoju i pojawienia się objawów.



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

[Źródło: Knapp 2012, Islam 2013]

## Diagnostyka

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

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

## Obraz kliniczny

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

### a. Nieprawidłowe krwawienia z macicy:

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

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

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

### c. Zaburzenia reprodukcyjne i ciąży:

- obecność mięśniaków może wpływać na płodność i przebieg ciąży. U niektórych ciężarnych kobiet z mięśniakami obserwuje się powikłania podczas porodu i po porodzie oraz porody przedwczesne. Obserwuje się nawracające poronienia, krwotoki podczas i po porodzie, zaburzenia czynności łożyska, zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego oraz cięć cesarskich;
- u większości pacjentek nie dochodzi do zmian w obrębie mięśniaków podczas ciąży i pozostają one bezobjawowe, u niektórych mogą one zmniejszyć lub nieznacznie zwiększyć swoją objętość.

## Leczenie i jego cele

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

### Leczenie farmakologiczne

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

#### *Antykoncepcja doustna (OC)*

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

#### *Wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel*

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

#### *Agoniści hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)*

- działają poprzez wywołanie stanu hipostrogenemii, w wyniku podawania doustnych GnRH następuje zmniejszenie krwawień oraz objawów uciskowych. Istnieje duża różnorodność odpowiedzi mięśniaków na GnRH, od 0 do 100% po 3-6 miesiącach terapii. Średni spadek objętości mięśniaków szacuje się na 50%;
- zastosowanie GnRH w leczeniu przedoperacyjnym wiąże się z możliwością wyboru mniej inwazyjnego zabiegu chirurgicznego (np. laparoskopii zamiast laparotomii) u kobiet, które na początku miały wskazania do bardziej inwazyjnego zabiegu. Wyniki przeglądu systematycznego Lethaby 2001 wskazują również na nieco krótszy czas operacji, mniejszą utratę krwi i krótszy czas rekonwalescencji;
- wśród działań niepożądanych przyjmowania GnRH wymienia się szereg objawów podobnych do objawów menopauzalnych, w tym: bóle głowy, uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się i utrata masy kostnej. Zmiany degeneracyjne w mięśniaku mogą wywoływać epizody bólu, gorączki i krwawienia, u niektórych pacjentek zmiany te mogą pojawiać się w naczyniach skutkując krwotokiem i stanem wymagającym ratowania życia.
- nie ma wystarczających dowodów na zalecenie GnRH w terapii przedoperacyjnej u wszystkich kobiet, a jedynie u tych z bardzo powiększoną macicą, anemią, w przypadku gdy cięcie w linii środkowej, zamiast w linii poprzecznej jest bardziej pożądane.

### Embolizacja

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

### Leczenie operacyjne

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

#### *Histerektomia*

- histerektomia jest radykalną metodą leczenia mięśniaków macicy, która łączy się ze zniesieniem objawów związanych z krwawieniem, uciskiem i bólem;
- w przypadku amputacji trzonu macicy wybiera się metodę laparoskopową, ponieważ jest związana z najszybszym powrotem do zdrowia. Histerektomia przezpochowa powinna być wykonywana jako

pierwsza metoda ze względu na najmniejszą związaną z nią chorobowością, kosztami i najszybszym czasem powrotu do zdrowia, w pozostałych przypadkach wykonuje się histerektomię przezbrzuszną. Możliwe jest również laparoskopowe usunięcie macicy;

- ciężkie powikłania operacji występują u 5-10% pacjentek, wśród nich wymienić można: głęboką zakrzepicę, zakażenia rany, konieczność przetaczania krwi, ropnie wewnątrztrzewnowe;
- częstość wykonywania histerektomii zmniejsza się wraz z późniejszym wiekiem posiadania potomstwa oraz dostępnością farmakoterapii objawów związanych z mięśniakami.

#### Miomektomia

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

[Źródło: Lethaby 2001; AOTM-OT-4350-41/2014]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się z prośbą do ekspertów o wskazanie kodów JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów (JGP) rozliczane są świadczenia polegające na usunięciu mięśniaków macicy i macicy w związku z obecnością umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków. Następnie w celu obliczenia liczby pacjentek stanowiących populację docelową dla produktu Esmya wykorzystano dane dotyczące statystyk systemu JGP zamieszczone na stronie [www.prog.nfz.gov.pl](http://www.prog.nfz.gov.pl).

Profesor ██████ wskazał, iż świadczenie polegające na usunięciu mięśniaków macicy i macicy w związku z występowaniem u pacjentki umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy są *rozliczane w ramach JGP M-14 usunięcie mięśniaka, M-13 usunięcie macicy*. Według eksperta *usunięcie mięśniaka z definicji nie może być rozliczane jako histeroskopia diagnostyczna*. Odmienne zdanie ma inny ekspert Agencji (prof. ██████), zgodnie z którą świadczenie usunięcia mięśniaka może zostać zakwalifikowane jako histeroskopia diagnostyczna, *ale jest to procedura z punktu widzenia ekonomicznego nieopłacalna*. Według dr Dariusza Wydry *świadczenia usunięcia (wyluszczenia) mięśniaków macicy w związku z występowaniem u pacjentki takich objawów jak: narastająca niedokrwistość wtórna związana z nawracającymi krwawieniami z narządu płciowego, czy też uporczywy ból miednicy mniejszej, rozliczane są w ramach grupy M-14 JGP ICD-9 (...). Zabieg usunięcia macicy (z dodatkami lub bez) z tych samych powodów klinicznych rozliczany jest w ramach grupy M-13 (proste usunięcie macicy kod ICD-9 68.41, nadszyjkowe usunięcie macicy kod ICD-9 68.391, klasyczne śródpowięziowe wycięcie macicy [CISH] – kod ICD-0 68.311) (...).*

**Tabela 7. Liczba hospitalizacji w ramach grup JGP M13 – Duże zabiegi górnej części układu rozrodczego i M14 – Średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego związanych z rozpoznaniem mięśniaków macicy według ICD-10**

ICD-10	Nazwa	JGP	Rok			
			2012	2013	2014	2015
D25.9	Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nie określony	M13	11 080	11 128	10 843	10 322
		M14	2 581	2 657	2 842	2 826
D25.0	Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy	M13	4 493	4 421	4 339	3 606
		M14	1 936	1 978	2 074	2 069
D25.1	Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy	M13	5 081	4 848	4 732	4 334
		M14	1 025	1 084	1 157	1 226
<b>Razem M13</b>			<b>20 654</b>	<b>20 397</b>	<b>19 914</b>	<b>18 262</b>
<b>Razem M14</b>			<b>5 542</b>	<b>5 719</b>	<b>6 073</b>	<b>6 121</b>
<b>Łącznie</b>			<b>26 196</b>	<b>26 116</b>	<b>25 987</b>	<b>24 383</b>

Źródło: <https://proq.nfz.gov.pl/app-igp/Start.aspx>, data dostępu: 16.09.2016 r.

Zdaniem Agencji populacja docelowa nie będzie obejmowała jedynie pacjentek, które już zostały poddane zabiegowi, ale również kobiety, które zrezygnowały z zabiegu, pomimo wcześniejszej kwalifikacji do jego wykonania. Zdaniem prof. [REDAKTOR] *ilość rezygnacji [z zabiegów chirurgicznych – przypis autora] nie przekracza 10%. W przypadku stosowania leków zmniejszających guz rezygnacje następują częściej (pacjentki w dużej części ponoszą dość wysokie koszty terapii w nadziei uniknięcia operacji), w przypadku ustąpienia objawów i zmniejszenia objętości guza uznają często cel leczenia za osiągnięty.* Prof. Radowicki na podstawie własnych doświadczeń ocenił, iż 30-40% pacjentek leczonych farmakologicznie rezygnuje z zabiegu. *Z doświadczenia własnego obejmującego kilkadziesiąt pacjentek wynika, iż efektywność stosowania Esmya jest zmienna indywidualnie i zależy jest od wieku pacjentki i jej profilu hormonalnego. Pacjentki w wieku okołomenopauzalnym częściej po 3 miesięcznym leczeniu Esmya rezygnowały z zabiegu operacyjnego bowiem trwale (obserwacja do 5 lat) ustępowały u nich objawy kliniczne tj nadmierne obfite krwawienia z dróg rodnych oraz bóle w miednicy mniejszej i jamie brzusznej (zmniejszenie objętości mięśniaków). U pacjentek młodszych częściej następowała zmiana kwalifikacji do zabiegu z histerektomii na miomektomię. Również pacjentki w tej grupie rezygnowały z natychmiastowego leczenia operacyjnego po zakończeniu leczenia farmakologicznego.*

Według prof. [REDAKTOR] przypadki rezygnacji z zabiegu operacyjnego są sporadyczne. Natomiast według dr. Wydry pacjentki nie rezygnują z zabiegu.

### **Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej**

W wyniku przeprowadzonej analizy liczebności populacji kobiet hospitalizowanych w ramach grup JGP należy stwierdzić, iż liczba przeprowadzanych operacji z roku na rok jest niższa. Na podstawie wyznaczonego przez analityków trendu liniowego, można przypuszczać, iż w 2016 r. liczba hospitalizacji pacjentek z mięśniakami macicy związanych z wykonaniem operacji usunięcia mięśniaków lub macicy będzie wynosiła około 24 278. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, iż wzrasta liczba hospitalizacji z grupy M-14 – Średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego, związanych z usunięciem mięśniaków macicy (od 2012 do 2015 r. odnotowano prawie 10% wzrost liczby hospitalizacji). Jednocześnie na przestrzeni 4 analizowanych lat doszło do spadku liczby hospitalizacji związanych z wykonaniem dużych zabiegów górnej części układu rozrodczego z 20 654 do 18 262, czyli o około 12%. Powyższe zmiany wskazują na zmniejszenie liczby histerektomii i wzrost liczby mniej inwazyjnych zabiegów miomektomii. Przy ostatecznym szacowaniu populacji należy tym samym wziąć pod uwagę odsetek kobiet rezygnujących z zabiegu (od 10% według prof. [REDAKTOR] do nawet 40% według prof. Radowickiego) oraz stopniowy wzrost odsetka kobiet z nawrotem mięśniaków, ze względu na częstsze wykonywanie operacji miomektomii.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dnia 8 sierpnia 2016 roku przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- GIN (ang. *Guidelines International Network*) – Niemcy,
- NICE (ang. *National Institute for Health and care Excellence*) – Anglia i Walia,
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*) – Australia,
- Prescrire International – Francja,
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*) – Belgia,
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*) przy AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*) – USA,
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*) – Nowa Zelandia,
- SIGN (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) – Szkocja,
- Baza Trip (ang. *Turning Research Into Practice*),
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia przedoperacyjnego mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym. Tylko najnowsze rekomendacje z 2012 i 2015 roku (2), w tym rekomendacja Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, odnoszą się do stosowania octanu uliprystalu w omawianym wskazaniu. We wszystkich natomiast, podawanie analogów GnRH jest wskazywane jako możliwa praktyka stosowana w celu zmniejszenia objętości macicy i mięśniaków oraz kontroli krwawienia przed operacją u pacjentek, u których macica jest powiększona lub zniekształcona. Również anemia występująca przed zabiegiem jest wskazaniem do stosowania analogów GnRH lub SPRM (octanu uliprystalu) – odpowiednio dwie rekomendacje i jedna rekomendacja o dużej sile i wysokiej jakości dowodów. Jedna rekomendacja podaje również, że planowanie przeprowadzenia operacji z nacięciem środkowym stanowi podstawę włączenia leczenia przedoperacyjnego w postaci analogów GnRH, ze względu na możliwość zastosowania cięcia poprzecznego w wyniku zastosowanej terapii. Ta sama publikacja wskazuje, że w wyniku leczenia przedoperacyjnego analogami GnRH część kobiet mogłaby być poddana histerektomii drogą przezpochwową zamiast brzusznej (duża siła dowodów). W obydwu rekomendacjach podających octan uliprystalu jako możliwą terapię, podkreśla się jego przewagę nad analogami GnRH odnośnie wywoływanych działań niepożądanych – są one rzadsze i mniej uciążliwe, ponieważ octan uliprystalu nie wywołuje hipoestrogenizmu. Czas prowadzenia terapii przedoperacyjnej wynosi od 2 do 4 miesięcy. Wskazywane interwencje chirurgiczne, przed którymi można włączyć wymienione leczenie, to: histerektomia, miomektomia i mioliza. Dwie rekomendacje wymieniają również UAE – embolizację tętnic macicznych (ang. *uterine artery embolization*), jednak są sprzeczne, co do zasadności i możliwości stosowania analogów GnRH przed jej wykonaniem. Wśród innych leków stosowanych w trakcie okresu przygotowania do operacji jedna rekomendacja wskazuje preparaty żelaza w przypadku występowania anemii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTG 2012	Efekt terapeutyczny stosowania <b>octanu uliprystalu</b> w leczeniu mięśniaków macicy jest porównywalny do uzyskiwanego przy podawaniu analogów GnRH (redukcja objętości macicy i mięśniaków, zmniejszenie objawów uciskowych, redukcja krwawienia z macicy). Jednak terapii <b>octanem uliprystalu</b> nie towarzyszą objawy subiektywne, a przede wszystkim metaboliczne będące następstwem hipostrogenizmu. W przypadku <b>octanu uliprystalu</b> efekt leczniczy trwa długo, a działania uboczne występują rzadko.
Wielka Brytania	RCOG 2013	<b>Decyzja o odroczeniu wykonania embolizacji tętnic macicznych (UAE), na rzecz stosowania analogów GnRH przed zabiegiem, powinna być podejmowana na poziomie danego ośrodka, jednak odroczenie powyżej 60 dni wydaje się nie przynosić korzyści.</b> Uważa się, że stosowanie <b>analogów GnRH</b> do zredukowania unaczynienia i wielkości mięśniaków, może prowadzić do zmniejszenia tętnic macicznych, ich łatwiejszej kurczliwości oraz trudniejszego technicznie cewnikowania. Odroczenie wykonania <b>UAE</b> powyżej 60 dni po stosowaniu <b>analogów GnRH</b> nie wykazało poprawy rezultatów. Nowsza publikacja sugeruje, że podawanie <b>analogów GnRH</b> poprawia rezultaty <b>UAE</b> w przypadku dużych mięśniaków (potwierdzona w badaniu MRI redukcja objętości).
	NICE, 2007	W przypadku, gdy <b>mięśniaki macicy</b> powodują powiększenie i zniekształcenie macicy, należy rozważyć leczenie <b>analogami hormonu uwalniającego gonadotropinę</b> poprzedzające <b>histerektomię</b> lub <b>miomektomię</b> . W przypadku kobiet leczonych <b>analogami GnRH</b> , w momencie zakwalifikowania ich do <b>UAE</b> (ang. <i>uterine artery embolization</i> ) – embolizacji tętnic macicznych, należy niezwłocznie odstawić <b>analogi GnRH</b> .
Nowa Zelandia	SOGC 2015	<b>Przed wykonaniem wybranego zabiegu usunięcia mięśniaków macicy, należy doprowadzić do poprawy parametrów u pacjentek z anemią (II-2A). Powinno się rozważyć zastosowanie u nich selektywnych modulatorów receptora progesteronowego oraz analogów GnRH, które wykazują skuteczność w takich przypadkach (IA).</b> Niedawno przeprowadzone duże badanie wykazało, że anemia przedoperacyjna, nawet o niewielkim nasileniu jest niezależnie powiązana ze zwiększonym ryzykiem chorobowości i śmiertelności w ciągu 30 dni po przejściu dużej, niekardiologicznej operacji. Zmniejszenie anemii i redukcja wielkości mięśniaków i objętości macicy mają nadrzędne znaczenie, ponieważ anemia poprzedzająca operację oraz wieńkość macicy mogą mieć znaczący wpływ na rezultaty operacji. W przypadku występowania <b>anemii</b> , leczeniu przedoperacyjnemu powinno towarzyszyć podawanie <b>żelaza</b> .
Kanada	SOGC 2002	<b>W przypadku mięśniaków macicy dających objawy, histerektomia zapewnia stałe rozwiązanie problemu krwotoków miesięczkowych i objawów uciskowych związanych z powiększeniem macicy (siła rekomendacji: I-A)<sup>1</sup>.</b> Leczenie mięśniaków macicy musi być dobrane indywidualnie, w zależności od objawów, rozmiaru i skali powiększenia macicy oraz chęci pacjentki do pozostania płodną. Wykazano, że <b>agoniści GnRH</b> zmniejszają mięśniaki do 50% ich wyjściowej objętości, przy czym najlepszy efekt jest widoczny po 12 tygodniach stosowania. Stosowanie tych leków jest jednak ograniczone ze względu na koszty i efekty uboczne w postaci hipostrogenizmu, m.in. spadek gęstości kości. <b>Agoniści GnRH</b> mogą być podawani w leczeniu przedoperacyjnym w celu redukcji rozmiaru mięśniaków, złagodzenia objawów oraz podniesienia poziomu hemoglobiny u pacjentek. Jedną z możliwości leczenia zabiegowego mięśniaków macicy jest <b>mioliza</b> , która polega na zakłóceniu, osłabieniu lub usunięciu dopływu krwi do mięśniaków w celu pozbawienia ich tkanki substancji odżywczych, hormonów płciowych i czynników wzrostu, aby doszło do zmniejszenia lub

<sup>1</sup> Skala siły dowodów wg SOGC

- I Dowody uzyskane z przynajmniej jednego odpowiednio randomizowanego badania.
- II-1 Dowody z dobrze zaprojektowanych badań kontrolnych bez randomizacji.
- II-2 Dowody z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub badań kliniczno-kontrolnych, preferowane badania wieloośrodkowe
- II-3 Dowody otrzymane z porównań pomiędzy czasem i miejscem, z zastosowaniem lub bez zastosowania interwencji. Do tej kategorii można również włączyć szczególne wyniki z niekontrolowanych badań.
- III Opinie szanowanych autorytetów na podstawie doświadczenia klinicznego, protokołów opisowych, raportów komisji ekspertów.

## Skala jakości rekomendacji wg SOGC

- A Istnieją silne dowody popierające rekomendację, że dana przypadłość powinna być wzięta pod uwagę w okresowej ocenie stanu zdrowia.
- B Istnieją umiarkowanie silne dowody popierające rekomendację, że dana przypadłość powinna być wzięta pod uwagę w okresowej ocenie stanu zdrowia.
- C Istnieją słabe dowody na słuszność włączenia lub wyłączenia oceny danej przypadłości podczas okresowej oceny stanu zdrowia, ale rekomendacja może być wydana na innej podstawie.
- D Istnieją umiarkowanie silne dowody, że dana przypadłość nie musi być brana pod uwagę w okresowej ocenie stanu zdrowia.
- E Istnieją silne dowody potwierdzające rekomendację, że dana przypadłość powinna zostać wykluczona z okresowej oceny zdrowia.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>całkowitego zniszczenia mięśniaków. Procedura ta daje lepsze rezultaty m.in. jeśli przed jej wykonaniem pacjentka była leczona <b>agonistami GnRH</b> przez okres 3 miesięcy poprzedzających zabieg.</p> <p>W przypadku kobiet z powiększoną macicą (wielkość większa od rozmiaru macicy w 18 tygodniu ciąży) lub anemią przedoperacyjną, zaleca się stosowanie <b>analogów GnRH</b> przez okres od 2 do 4 miesięcy poprzedzających <b>operację mięśniaków macicy</b>.</p> <p>Skutki przedoperacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry krwi (hemoglobina i hematokryt): znacząco wyższe;</li> <li>• objętość mięśniaków i macicy oraz rozmiar macicy w skali odpowiadającej rozmiarowi macicy w ciąży: znacząco mniejsze;</li> <li>• objawy w obrębie miednicy: złagodzone;</li> <li>• większe prawdopodobieństwo odczuwania działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem <b>analogów GnRH</b>, tj. bóle głowy, uderzenia gorąca, zmiany w obrębie pochwy.</li> </ul> <p>Skutki śródoperacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata krwi: zmniejszona średnio o 60 ml;</li> <li>• czas trwania histerektomii i hospitalizacji po przebyciu zabiegu: skrócony (odpowiednio średnio o 6 min i 1 dzień);</li> <li>• liczba operacji ocenianych przez chirurgów jako trudne: mniejsza;</li> <li>• ilość operacji wykonanych przy zastosowaniu cięcia pionowego w stosunku do ilości operacji wykonanych przy zastosowaniu cięcia poprzecznego: zmniejszona co najmniej 2/3 razy;</li> <li>• prawdopodobieństwo wykonania histerektomii przezpochwowej zamiast histerektomii drogą brzuszną: zwiększone 8-krotnie.</li> </ul> <p>Skutki pooperacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry hematologiczne: nieznacznie wyższe;</li> <li>• jakość życia i częstość komplikacji: brak wpływu.</li> </ul> <p>Istnieje podejrzenie, że leczenie przedoperacyjne <b>analogami GnRH</b> może prowadzić do częstszych nawrotów mięśniaków, być może ze względu na to, że niektóre mięśniaki stają się zbyt małe by mogły być zauważone podczas operacji.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów na korzyści wynikające z zastosowania leczenia przedoperacyjnego <b>analogami GnRH</b>, dlatego postępowanie to nie jest zalecane u wszystkich kobiet zakwalifikowanych do zabiegu miomektomii lub histerektomii, a jedynie w przypadku kobiet ze znacząco powiększoną macicą, anemią przedoperacyjną lub gdy planuje się cięcie środkowe zamiast poprzecznego. Ponadto, część kobiet poddających się histerektomii mogłaby uniknąć cięcia poprzez zastosowanie drogi przezpochwowej. (Siła dowodów wg SIGN: 1+)<sup>2</sup>.</p>
	NZGG 2000	

UAE – ang. *uterine artery embolisation*, MRI – ang. *magnetic resonance imaging*, GnRH – ang. *gonadotropin releasing hormone*

Dodatkowo przeszukano bazę **Prescrire** pod kątem zaleceń terapeutycznych w przypadku postępowania przedoperacyjnego u kobiet w wieku rozrodczym, zakwalifikowanych do usunięcia mięśniaków macicy. Znalaziono dwie publikacje dotyczące tego wskazania. W obydwu, suplementacja żelaza wymieniana jest jako element leczenia kobiet z anemią towarzyszącą mięśniakom ze względu na związane z nimi krwawienia. Jako leczenie przedoperacyjne, również redukujące krwawienie, podawane jest stosowanie analogów GnRH – leuproreliny i tryptoreliny w postaci wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych w okresie od 2 do 4 miesięcy przed zabiegiem. W obydwu publikacjach został podkreślony brak bezpośrednich dowodów wpływu tych leków

<sup>2</sup> Skala siły dowodów i rekomendacji wg SIGN:

- 1<sup>++</sup> Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT, RCT z bardzo małym prawdopodobieństwem błędów systematycznych
- 1<sup>+</sup> Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z małym prawdopodobieństwem błędów systematycznych
- 1<sup>-</sup> Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim prawdopodobieństwem błędów systematycznych
- 2<sup>++</sup> Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim prawdopodobieństwem błędów systematycznych i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowego
- 2<sup>+</sup> Dobrze przeprowadzone badania obserwacyjne i kohortowe z niskim ryzykiem zakłóceń i błędów systematycznych i średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowego
- 2<sup>-</sup> Badania obserwacyjne lub kohortowe z wysokim ryzykiem zakłóceń i błędów systematycznych i znaczącym ryzykiem braku związku przyczynowego
- 3 Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków
- 4 Opinie ekspertów

na przebieg operacji oraz na potrzebę przeprowadzenia transfuzji krwi. Dodatkowo w przypadku tryptoreliny brakuje rzetelnych badań klinicznych. W jednym z przytaczanych przeglądów wymienione zostały też inne substancje lecznicze stosowane w leczeniu mięśniaków macicy, zarówno w leczeniu przedoperacyjnym, jak i stosowane niezależnie, w tym octan ulipristalu, mifepriston i kwas traneksamowy, a także domaciczny system uwalniający levonorgestrel. Jednak wg tej publikacji, żaden z leków nie ma wpływu na wybór typu lub przebieg operacji.



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

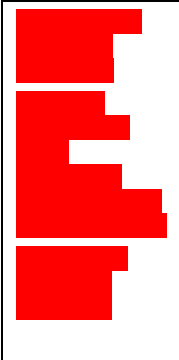
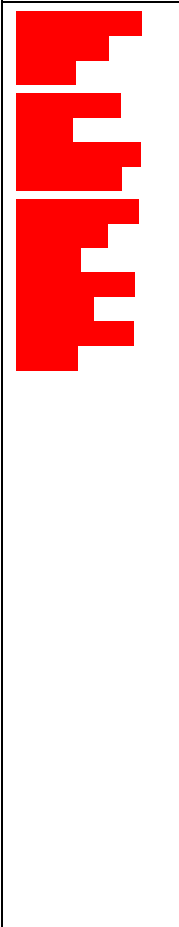
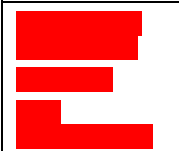
W toku prac Agencja otrzymała 5 opinii ekspertów dotyczące stosowania produktu leczniczego Esmya we wskazaniu „przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy”. Odpowiedzi ekspertów prezentuje tabela poniżej.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Jeden z ekspertów wskazał, iż obecnie w Polsce nie ma ustalonych standardów postępowania w zakresie przygotowywania farmakologicznego pacjentek z mięśniakami macicy do operacji. Wśród technologii, które są obecnie stosowane eksperci wskazali na stosowanie preparatów żelaza, przetaczania krwi i analogów GnRH, samego zabiegu chirurgicznego (prof. █████), octanu uliprystalu, Danazolu, leków antykoncepcyjnych. Jeden z ekspertów jako najskuteczniejszą technologię medyczną wymienił lek Esmya. Prof. Radowski jako terapię najskuteczniejszą wymienił połączenie farmakoterapii i zabiegiem chirurgicznym. Natomiast według dwóch ekspertów najskuteczniejszą technologią jest przetoczenie krwi. Jeden z ekspertów wskazał, iż różnice w działaniu leku Esmya w porównaniu do preparatów żelaza nie pozwalają na ich stosowanie zastępcze.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Prof. Stanisław Radowski</b> Konsultant krajowy w dziedzinie ginekologii i położnictwa Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Doustne hormonalne leki antykoncepcyjne (preparaty złożone)</i></li> <li>• <i>Agoniści GnRH.</i></li> <li>• <i>Danazol.</i></li> <li>• <i>Domaciczny system zawierający lewonorgestrel (LNG-IUS).</i></li> <li>• <i>Inhibitory aromatazy.</i></li> <li>• <i>Analogi somatostatyny.</i></li> <li>• <i>Kabergolina.</i></li> <li>• <i>Selektywne Modulatory Receptora Estrogenowego.</i></li> <li>• <i>Tamoksifen.</i></li> <li>• <i>Raloksifen.</i></li> <li>• <i>Selektywne Modulatory Receptora Progesteronowego.</i></li> <li>- <i>Octan uliprystalu.</i></li> </ul>	Nie udzielono odpowiedzi na pytanie.	<i>Octan uliprystalu jest jedynym lekiem w Polsce posiadającym wskazania rejestracyjne do leczenia mięśniaków macicy.</i>	<i>Żadna ze stosowanych do tej pory metod leczenia mięśniaków w Polsce (z wyjątkiem całkowitego usunięcia narządu rodowego) nie prowadzi do trwałego wyleczenia. W chwili obecnej uważa się, że połączenie leczenia farmakologicznego i leczenia operacyjnego (miomektomia) jest najbardziej skutecznym sposobem leczenia mięśniaków umożliwiającym zachowanie narządu rodowego i cechującym się długim okresem remisji.</i>	<i>Algorytmy postępowania klinicznego z użyciem leku Esmya są oparte na doświadczeniach prof. J. Donnez opublikowanych w Fert. Ster. 2015, 103 (2), 519. Ad. 8</i>  <i>Cytowane piśmiennictwo stanowi podstawę dla wprowadzenia octanu uliprystalu do standardowego leczenia mięśniaków (leczenie przedoperacyjne) w wielu państwach Unii Europejskiej gdzie preparat ten jest refundowany.</i>
<b>Dr hab. Dariusz Wydra</b> Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	<i>Analogi GnRH 10%</i> <i>Preparaty żelaza 80%</i> <i>Transfuzja krwi lub preparaty krwiozastępcze 5%</i>	<i>Zastąpi transfuzję i analogi GnRH.</i>	<i>Suplementacja żelazem.</i>	<i>Transfuzja krwi.</i>	<i>Brak rekomendacji. Dostępne stanowisko zespołu ekspertów PTG z 2012 [„Ginekologia Polska 2012, 83, 555-557”]</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
UCK w Gdańsku					
	<i>W przypadku anemii spowodowanej obfitymi krwawieniami z powodu mięśniaków macicy – wskazane uzupełnienie poziomu Hb przez podawanie preparatów Fe lub w przypadkach ciężkiej anemii preparatów krwiozastępczych (ok. 80% pacjentek wymaga takiej procedury).</i>	<i>UPA –w przypadkach ciężkiej anemii nie zastąpi [preparatów krwiozastępczych - przypis analityka] w przygotowaniu do operacji.</i>	<i>Przygotowanie pacjentów do operacji. W przypadkach anemii – leki krwiotwórcze; ciężka anemia – podanie krwi.</i>	<i>Przetaczanie krwi.</i>	<i>Brak rekomendacji.</i>
	<i>Pełne dane są dostępne w zestawieniach NFZ, publikowane informacje z 2008 roku wskazują na 91% histerektomii i histerektomii nadszyjkowej (łącznie) i 9% miomektomii, bez rozbicia ze względu na charakter zabiegu (klasyczny bądź endoskopowy). Niewielkie liczebnie badania wskazują wysoki udział farmakoterapii i miomektomii ale ich wiarygodność jest dyskusyjna. Niewątpliwie rozpowszechnienie embolizacji tętnic macicznych, termoablacja itp. jest marginalne.</i>	<i>Przewidują ogólne zmniejszenie ilości operacji w tym wskazaniu, zwiększenie odsetka miomektomii kosztem usunięcia macicy, zwiększenie odsetka operacji laparoskopowych a zwłaszcza histeroskopowych kosztem otwartych.</i>	<i>Użycie analogów GnRH w podobnym wskazaniu jest w obecnych cenach droższe i niosące więcej objawów ubocznych od ocenianej procedury.</i>	<i>W Polsce nie istnieje praktyka przygotowania farmakologicznego przed operacyjnym leczeniem mięśniaków, niektóre kliniki uniwersyteckie stosowały analogi GnRH w takim wskazaniu. Niekiedy stosowane są preparaty żelaza. Różnica pomiędzy suplementacją żelaza a podawaniem octanu uliprystalu polega na tym, że klinicznie działa on w trzech kierunkach – przerywa krwawienie, zmniejsza objętość mięśniaka i na tej drodze odbudowuje hemoglobinę. Działanie Esmyi i preparatów żelaza może być komplementarne ale nie jest zastępowalne.</i>	<i>W chwili obecnej PTG jest w fazie przygotowywania rekomendacji klinicznych na temat leczenia mięśniaków.</i>
	<i>Analogi Gn – LH.</i>	<i>Analogi Gn – LH.</i>	<i>Nie ma alternatywy.</i>	<i>Esmya – nierefundowana.</i>	a) <i>Octan uliprystalu (Esmya)</i> b) <i>analogi Gn –LH.</i>

UPA – octan uliprystalu, analogi GnRH – analogi gonadoliberyny, PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Hb – hemoglobina, Fe – żelazo

### 3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. Poz. 68), obecnie żadna technologia lekowa nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym. W analizie wnioskodawcy wskazano substancje stosowane w celu zmniejszenia krwawienia lub dolegliwości bólowych, które finansowane są w innych wskazaniach niż przygotowanie do operacji mięśniaków macicy tj.: antagoniści GnRH, kwas traneksamowy, hormonalne środki zawierające progestageny, NLPZ i Danazol. Ze względu na fakt, iż substancje te nie są finansowane we wnioskowanym wskazaniu w niniejszej analizie zrezygnowano z prezentacji ich cen i poziomu odpłatności pacjenta.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Esmya we wnioskowanym wskazaniu, wskazał naturalny przebieg choroby (NPCH), ze względu na brak w Polsce terapii farmakologicznej powszechnie stosowanej w przygotowaniu pacjentki do operacji mięśniaków macicy. Nie należy jednak zapominać, iż dopuszczone do obrotu w Polsce są analogi GnRH, jednakże nie są one refundowane. Według ekspertów wnioskodawcy są one stosowane u niewielkiego odsetka kobiet (większość ekspertów wskazało, iż nie stosuje analogów GnRH, natomiast 1 ekspert wskazał, iż stosuje je 15% pacjentek).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p><b>Komparator</b> Naturalny przebieg choroby (NPCH) – definiowany jako brak leczenia przygotowującego do operacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wytyczne kliniczne, wskazujące, że UPA jest jedyną zalecaną technologią przygotowującą do operacji mięśniaków macicy;</li> <li>- brak rekomendacji finansowych dla technologii innych niż UPA stosowanych w przygotowywaniu do operacji mięśniaków macicy;</li> <li>- wyniki badania ankietowego, w którym wykazano, że standardem postępowania (wg większości ankietowanych) jest niestosowanie leczenia przygotowującego do operacji mięśniaków macicy innego niż lek Esmya;</li> <li>- brak technologii finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu analogicznym do wskazania UPA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odnosząc się do stwierdzenia wnioskodawcy jakoby wytyczne kliniczne wskazywały, iż UPA jest jedyną zalecaną technologią przygotowującą do operacji, należy wskazać, iż większość wytycznych wskazuje korzyści ze stosowania analogów GnRH. Wytyczne kliniczne odnalezione przez analityków Agencji wskazują, iż przed zabiegiem operacyjnym przede wszystkim zalecane jest stosowanie analogów GnRH, jednakże substancje te nie są w Polsce refundowane we wnioskowanym wskazaniu;</li> <li>- dwóch ekspertów klinicznych wymienił analogi GnRH jako technologię medyczną, która mogłaby zostać zastąpiona przez lek Esmya.</li> </ul>

UPA - Octan uliprystalu

#### **Komentarz analityków Agencji**

Wnioskodawca wskazał, iż UPA według wytycznych klinicznych jest jedyną zalecaną opcją przygotowującą do operacji mięśniaków. W innym miejscu analizy wskazał jednak, iż wytyczne kliniczne wymieniają możliwość stosowania we wnioskowanym wskazaniu analogów GnRH. Jako argument przeciwko uwzględnieniu przedstawicieli tej grupy leków jako komparatorów dla uliprystalu wymieniono objawy subiektywne oraz następstwa kliniczne hipostrogenizmu uniemożliwiające stosowanie tych leków. Ponadto, większość ekspertów wnioskodawcy zaznaczyła, iż nie stosuje analogów GnRH w swoich ośrodkach, a tylko nieliczni stosują leuprorelinę lub tryptorelinę u wybranych chorych.

Porównanie produktu leczniczego Esmya z analogami GnRH zostało przeprowadzone w analizie klinicznej załączonej do wniosku z 2014 r. (AOTM-OT-4350-41/2014). W analizie tej wskazano jako komparator obok placebo leuprorelinę (GnRH). Wnioskodawca wskazał wówczas, że leuprorelina została wybrana jako komparator ponieważ jest *lekiem zarejestrowanym w leczeniu objawów mięśniaków macicy u pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, nier refundowanym, ale posiadającym badanie bezpośrednie z octanem uliprystalu (z powyższych względów leuprorelina będzie komparatorem na etapie analizy klinicznej; ze względu na brak refundacji w analizowanym wskazaniu – nie będzie komparatorem w analizie ekonomicznej i BIA).*

Ponadto według wnioskodawcy leki, takie jak hormonalne środki zawierające progestageny, antyfibrynolityki, NLPZ, danazol czy antagoniści GnRH nie mają zastosowania w przygotowaniu chorych do operacji. Niemniej jednak przegląd aktualnych wytycznych klinicznych jasno wskazuje, iż zastosowanie GnRH może wpływać na zmianę kwalifikacji pacjenta do zabiegu chirurgicznego, co więcej wskazania rejestracyjne niektórych analogów GnRH obejmują przygotowanie do zabiegu chirurgicznego w procesie leczenia mięśniaków macicy.

Tym samym, zdaniem analityków Agencji technologią, która mogłaby stanowić technologię alternatywną są analogi GnRH, które wymieniane są we wnioskowanym wskazaniu w wytycznych klinicznych, a także przez ekspertów klinicznych. Jednakże ze względu na ich marginalne wykorzystanie w praktyce oraz brak refundacji w

tym wskazaniu należy uznać, iż naturalny przebieg choroby stanowi jedyną dostępną, refundowaną alternatywę w Polsce.

Zdaniem Agencji prawidłowym podejściem do stosowania leku Esmya we wnioskowanym wskazaniu powinno być traktowanie terapii jako części składowej interwencji, na którą składa się zarówno leczenie przygotowujące, jak i sam zabieg chirurgiczny. Tym samym alternatywą dla tego postępowania byłoby w tej sytuacji leczenie farmakologiczne składające się z placebo w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym.

W przypadku braku jakichkolwiek badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję nad komparatorem (placebo + zabieg chirurgiczny), porównanie tylko z placebo należy uznać za prawidłowe (zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić).

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, prezentowane wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Esmya w leczeniu dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi lub silnymi objawami mięśniaków macicy, w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy, w porównaniu z brakiem leczenia przygotowującego do operacji.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca wykonał dwuetapowe przeszukanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia badań i publikacji dotyczących wnioskowanej technologii. Etap I dotyczył opracowań wtórnych, natomiast w II uzyskane rekordy zostały przeszukane pod kątem badań pierwotnych

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Komentarz oceniającego
<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>Komparatory</b>	Naturalny przebieg choroby, definiowany jako brak leczenia przygotowującego do operacji (NPCH) / przyjmowanie placebo. 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)*.	Niezgodny z założonymi.	-
<b>Punkty końcowe</b>	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: - jakość życia oraz zadowolenie chorych z leczenia; - nasilenie bólu; - krwawienie z macicy; - ocena objętości macicy i mięśniaków, w tym ocena deformacji narządów; - ocena parametrów morfologicznych; - punkty końcowe związane z operacjami po zakończeniu leczenia UPA; - profil bezpieczeństwa.	Nie dotyczy	-
<b>Typ badań</b>	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej. 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).	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Komentarz oceniającego
Inne	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	-
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne (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.	-

\* W razie zaistnienia takiej konieczności, włączano badania jednoramienne, w przypadku których nie obowiązuje kryterium dla komparatora.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano bazę CRD (ang. *Centre for Reviews and Dissemination*), strony internetowe EMA, FDA, URPLW MiPB, publikacje ADRReports oraz rejestr badań klinicznych National Institutes of Health. Pierwotne badania kliniczne oraz opracowania wtórne były ponadto wyszukiwane w referencjach odnalezionych wcześniej opracowań. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie w bazach podstawowych przeprowadzono 10.05.2016 r. Nie podano daty przeszukania baz dodatkowych. Selekcji odnalezionych publikacji dokonało 2 analityków, a w przypadku braku zgodności, w podejmowaniu decyzji o włączeniu lub wykluczeniu z przeglądu brał udział trzeci analityk.

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Strategia wyszukiwania wnioskodawcy była odpowiednio czuła, co zostało zweryfikowane podczas kontrolnego wyszukiwania przez Agencję. Kwerendy uwzględniały jedynie słowa kluczowe dotyczące leku, nie odnosiły się natomiast do wskazania, a także typu badania, co umożliwiło wykorzystanie jednej strategii wyszukiwania zarówno w przeglądzie badań pierwotnych, jak i opracowań wtórnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących leku. Przeszukania zostały przeprowadzone dnia 26.07.2016 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

W ramach przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne oraz 1 badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności ocenianej technologii, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Ponadto zidentyfikowano 5 rekordów dotyczących badań innych niż ostatecznie włączone, 4 z nich opisują badania jeszcze niezakończone, a 1 odnosi się do badania, które zostało zamknięte przed rozpoczęciem rekrutacji chorych. Badania zakończone i włączone do analizy w zakresie oceny skuteczności octanu uliprystalu we wnioskowanym wskazaniu, to

- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne PEARL I, opisane w publikacji Donnez 2012a oraz suplementie do niej, opracowaniu Barlow 2014 oraz dokumencie przygotowanym przez Komitet ds. Produktów leczniczych Stosowanych u Ludzi (EMA 2011);
- badanie obserwacyjne, dane na temat którego zaczerpnięto z publikacji Simone 2016.

Badanie PEARL I porównywało stosowanie octanu uliprystalu w dawce 5 mg i 10 mg (podawanie octanu uliprystalu w dawce 10 mg/dobę jest niezgodne z ChPL oraz przedmiotem wniosku i ramię to nie zostało uwzględnione w AKL) z podawaniem placebo u kobiet z objawami mięśniaków macicy, kwalifikujących się do operacji usunięcia mięśniaków. W badaniu Simone 2016 oceniano różnice w skuteczności pomiędzy wykonywaną bez leczenia przedoperacyjnego miomektomią histeroskopową a leczeniem octanem uliprystalu w dawce 5 mg/dzień przez 3 miesiące i wykonywanym po tym okresie zabiegiem miomektomii histeroskopowej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych przez wnioskodawcę, odpowiadających celowi przedłożonej analizy klinicznej. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6.7. AKL wnioskodawcy.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>PEARL I - Donnez 2012a (Barlow 2014, EMA 2011)</b> <u>Źródło finansowania:</u> PregLem 12 Chemin des Aulx 1228 Plan-les- Ouates, Geneva, Szwajcaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe, międzynarodowe – 38 ośrodków;</li> <li>- randomizowane, ze stratyfikacją (poziom hematokrytu <math>\leq 28\%</math> lub <math>28\%</math> i rasa – czarna lub inna);</li> <li>- podwójnie zaślepienie;</li> <li>- hipoteza - <i>superiority</i>,</li> <li>- Jadad 5/5,</li> </ul> <p><b>Okres interwencji:</b> 13 tygodni w fazie leczenia oraz wizyty kontrolne w 17, 26 i 38 tyg. po zakończeniu leczenia</p> <p><b>Schematy leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 grupa: octan uliprystalu – 5 mg/dzień;</li> <li>2 grupa: octan uliprystalu – 10 mg/dzień*;</li> <li>3 grupa: placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety w wieku 18-50 lat o BMI w przedziale 18-40 (kg/m<sup>2</sup>),</li> <li>- wynik wg skali PBAC<sup>3</sup> &gt;100 w pierwszych 8 dniach miesiączki,</li> <li>- anemia powiązana z mięśniakami, definiowana jako poziom hemoglobiny <math>\leq 10,2</math> g/dl, anemia bez makrocytozy,</li> <li>- wielkość macicy podobna do wielkości macicy co najwyżej w 16 tygodniu ciąży,</li> <li>- przynajmniej jeden mięśniak o średnicy w przedziale 3 - 10 cm (mierzony przy użyciu USG),</li> <li>- wszystkie pacjentki kwalifikowały się do leczenia operacyjnego,</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- operacje macicy przeprowadzone w przeszłości (poza cięciem cesarskim oraz konizacją szyjki macicy),</li> <li>- ablacja endometrium lub embolizacja tętnic macicznych,</li> <li>- nowotwory ginekologiczne (obecnie lub w przeszłości),</li> <li>- obecny rozrost śluzówki macicy,</li> <li>- Hb <math>\leq 6</math> g/dl lub każdy inny stan wymagający natychmiastowej transfuzji krwi,</li> <li>- zdiagnozowana hemoglobinopatia,</li> <li>- ciężkie zaburzenia krzepliwości krwi,</li> <li>- duży polip macicy (&gt;2 cm),</li> <li>- jedna lub więcej torbieli jajnika o średnicy <math>\geq 4</math>cm (pomiar USG),</li> <li>- leczenie mięśniaków w przeszłości lub obecnie przy pomocy SPRM lub agonistów GnRH,</li> <li>- leczenie środkami o znanym wpływie na cytochrom CYP3A4,</li> <li>- terapia: progestagenami, kwasem acetylosalicylowym, kwasem mefenamowym, lekami przeciwwzakrzepowymi, antyfibrynolitycznymi lub leczenie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidami.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 grupa: 96;</li> <li>2 grupa: 98</li> </ul>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentek ze zredukowanym krwawieniem z macicy w 13 tyg. terapii (PBAC &lt; 75)</li> <li>- procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schemat krwawienia (kolejne wyniki w skali PBAC w przebiegu 28 dni)</li> <li>- wtórny brak miesiączki (PBAC <math>\leq 2</math> w tygodniach: 9 i 13)</li> <li>- redukcja krwawienia (na podstawie wyniku wg skali PBAC)</li> <li>- liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków o <math>\geq 25\%</math></li> <li>- liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o <math>\geq 25\%</math></li> <li>- zmiany poziomu hemoglobiny, hematokrytu oraz poziomu żelaza</li> <li>- ocena poziomu bólu</li> <li>- ocena dyskomfortu</li> <li>- zmiany endometrium</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dodatkowa ocena bezpieczeństwa, określona przez poziom: estradiolu w surowicy, progesteronu, kortykotropiny, tyreotropiny, prolaktyny, glukozy oraz cholesterolu, stężenie hormonu folikulotropowego, parametry</li> </ul>

<sup>3</sup> PBAC (ang. *Pictorial Bleeding Assessment Chart*) – przedmiotowa skala oceny utraty krwi, wg której miesięczny wynik zawiera się w przedziale od 0 do >500; im wyższy wynik, tym większa utrata krwi

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>3 grupa: 48</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia <math>\pm</math> SD):</u></p> <p>1 grupa: 41,2 <math>\pm</math>5,9  2 grupa: 42,0 <math>\pm</math>5,6  3 grupa: 41,6 <math>\pm</math>5,6</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <p>1 grupa: 1  2 grupa: 5  3 grupa: 6</p> <p><u>Populacja mITT:</u></p> <p>Pacjentki, które zostały poddane randomizacji, otrzymały leczenie i przeprowadzono u nich ocenę co najmniej jednego z punktów końcowych:</p> <p>1 grupa: 95;  2 grupa: 94;  3 grupa: 48</p> <p><u>Populacja ITT – analiza wrażliwości:</u></p> <p>Populacja mITT oraz dane 4 pacjentek, u których nie przeprowadzono oceny punktów końcowych</p> <p>1 grupa: 95;  2 grupa: 98;  3 grupa: 48</p> <p><u>Populacja PP:</u></p> <p>Stanowi podgrupę populacji ITT. W populacji PP pod uwagę nie zostały wzięte: pacjentki utracone wcześniej z badania, które wypełniły &lt;80% zaleceń protokołu.</p> <p>1 grupa: 85;  2 grupa: 86;  3 grupa: 45.</p>	<p>hematologiczne, krzepnięcia, biochemiczne.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Simone 2016</b></p>	<p>- jednośrodkowe; - retrospektywne; - nierandomizowane.</p> <p><b>Okres interwencji:</b> Grupa UPA: 3miesiące Grupa S: nd</p> <p><b>Schematy leczenia:</b> Grupa UPA: octan ulipristalu 5 mg/dzień przez 3 miesiące + miomektomia histeroskopowa (N=25); Grupa S: bezpośrednia miomektomia histeroskopowa, wykonana we wczesnej fazie pęcherzykowej (N=25).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety przed menopauzą;</li> <li>- poddanie się zabiegowi histeroskopowego usunięcia pojedynczego mięśniaka macicy, który w skali STEPW<sup>4</sup> oceniany jest na 5 lub 6;</li> <li>- przyczyna miomektomii histeroskopowej: patologiczne krwawienie z macicy, poronienia lub bezpłodność.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niekompletne usunięcia mięśniaka metodą histeroskopową w przeszłości;</li> <li>- inne zabiegi chirurgiczne wykonane metodą histeroskopową tj. wycięcie polipów endometrium, czy ablacja endometrium w przeszłości</li> <li>- niehisteroskopowe zabiegi chirurgiczne związane z mięśniakami lub endometrium w przeszłości;</li> <li>- ostra choroba sercowo-naczyniowa;</li> <li>- niewyrównana cukrzyca;</li> <li>- ostre zaburzenia hematologiczne.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> Grupa UPA: 25; Grupa S: 25.</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD):</u> Grupa UPA: 37,4 ±4,4; Grupa S: 37,0 ±4,2.</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania do czasu wizyty kontrolnej po 3 miesiącach od przeprowadzenia operacji:</u> Grupa UPA: 4 Grupa S: 7</p>	<p><u>Skuteczność</u> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - przypadki niekompletnej resekcji mięśniaków.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - czas trwania operacji; - objętość zaabsorbowanego i doprowadzonego płynu; - komplikacje; - zadowolenie pacjentek.</p> <p><u>Trzeciorzędowy punkt końcowy:</u> - ocena zmiany objętości mięśniaków po 3-miesięcznej terapii hormonalnej.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane doświadczone przez pacjentki podczas leczenia.</p>

GnRH – ang. *gonadotropin-releasing hormone*, SPRM – ang. *selective progesterone receptor modulator*,

\*dawkowanie niezgodne z ChPL

<sup>4</sup> Klasyfikacja STEPW (ang. *Size, Topography, Extension, Penetration and Wall*)

**Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka
<b>Klasyfikacja mięśniaków macicy STEPW</b>	Klasyfikacja STEPW (ang. <i>Size, Topography, Extension, Penetration and Wall</i> ) służy do oceny mięśniaków podśluzówkowych oraz zakwalifikowania ich pod względem stopnia trudności planowanej miomektomii histeroskopowej. Punktacja wynosi od 0 do 9. Zakres od 0 do 4 odpowiada niskiemu poziomowi trudności, od 5 do 6 – wysokiemu, a od 7 do 9 wskazuje, że należy rozważyć technologię alternatywną do histeroskopii.
<b>Kwestionariusz PBAC</b>	Kwestionariusz PBAC (ang. <i>pictorial bleeding assessment chart</i> ), opracowany przez Highama i Janssena, jest zwalidowaną metodą oceny utraty krwi podczas menstruacji oraz narzędziem służącym do zdiagnozowania krwotoków miesięczkowych. W celu oceny krwawienia pacjentki zaopatruje się w materiały higieniczne i prosi o codzienne wypełnianie kwestionariusza w zakresie ilości zużytych podpasek i tamponów oraz stopnia w jakim były one nasączone krwią. Na podstawie kwestionariuszy ustala się wyniki, przyznając 1 punkt dla lekko nasączonego tamponu/podpaski, 10 – dla całkowicie nasączonego tamponu oraz 20 dla całkowicie nasączonej podpaski. Metoda PBAC została skorelowana z menstruacyjną utratą krwi ocenianą wg standardowych metod chemicznych, np. oznaczania alkalicznej hematyny ( $r=0,847$ ). Krwotok menstruacyjny jest definiowany jako wynik PBAC > 100.
<b>Kwestionariusz SF-MPQ</b>	Kwestionariusz SF-MPQ (ang. <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> ) służy do oceny charakteru i nasilenia bólu. W opisywanym badaniu chore były proszone o ograniczenie się do opisu bólu odczuwanego w okolicy miednicy. Wyższy wynik oznacza większą intensywność bólu.
<b>Kwestionariusz pomiaru dyskomfortu z powodu mięśniaków macicy</b>	W kwestionariuszu zawarte są pytania dotyczące objawów towarzyszących mięśniakom macicy. Kobiety odpowiadając, zaznaczają w jakim stopniu wymienione symptomy były przez nie odczuwane w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Wyższy wynik oznacza większy zakres objawów i wyższy stopień ich nasilenia.

#### 4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję, do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Esmya włączono 2 badania – wielośrodkowe, randomizowane i podwójnie zaślepienie badanie PEARL I (Donnez 2012a) oraz jednośrodkowe badanie obserwacyjne Simone 2016.

Badanie PEARL I miało za zadanie porównać wpływ stosowania octanu uliprystalu w dawkach 5 mg i 10 mg (ramię obejmujące dawkowanie 10 mg/doba pominięte w AKL wnioskodawcy, ze względu na odmienne dawkowanie niż przedstawione we wniosku i ChPL Esmya) i placebo na krwawienie z macicy i objętość mięśniaków, w leczeniu przedoperacyjnym kobiet z objawowymi mięśniakami macicy. Wnioskodawca dokonał oceny jakości przeprowadzonego badania w skali Jadada, przyznając mu maksymalną liczbę punktów. Publikacja Donnez 2012a podaje, że w badaniu dokonano randomizacji w stosunku 2:2:1 (UPA 5mg:UPA 10mg:placebo) poprzez użycie sieciowo zintegrowanego systemu sterowanego głosem, ze stratyfikacją wg poziomu hematokrytu ( $\leq 28\%$  lub  $> 28\%$ ) oraz rasy (czarna lub inna). Materiały używane w badaniu, w tym opakowania leków, były jednakowe we wszystkich grupach. W opracowaniu przedstawiono liczbę pacjentów utraconych w poszczególnych grupach, wraz z określeniem momentu wykluczenia. Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji mITT (modified ITT - ang. *intention-to-treat*), która stanowiła populację włączoną na początku badania pomniejszoną o pacjentki, którym nie podano leku lub na temat których nie zebrano danych dotyczących skuteczności po rozpoczęciu badania.

Badanie obserwacyjne Simone 2016 zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności leczenia przedoperacyjnego octanem uliprystalu kobiet, u których następnie wykonano miomektomię histeroskopową. Wyniki pacjentek leczonych UPA były porównywane z wynikami kobiet, które przeszły miomektomię histeroskopową bez leczenia przygotowującego. Wnioskodawca ocenił to badanie w skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) zaadaptowanej do oceny badań kohortowych. Dobór próby został oceniony na 4 \*, porównywalność – na 1 \*, a punkt końcowy na 3 \*.

#### Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy w skali Jadada dotyczącej badania PEARL I.

Wątpliwości analityków budzi ocena badania obserwacyjnego Simone 2016, dokonana przez wnioskodawcę w skali NOS. Przeprowadzona przez Agencję ocena pokrywa się z oceną zawartą w AKL w zakresie punktu końcowego. Jednak analitycy nie zgadzają się z punktacją dotyczącą porównywalności. Wiadomo, że decyzja o wyborze leczenia leżała w gestii pacjentek oraz, że do badania włączano kolejne pacjentki poddające się zabiegowi miomektomii histeroskopowej, pod warunkiem wyrażenia przez nie zgody na wykorzystanie ich dokumentacji medycznej. W opracowaniu nie ma informacji, że wyniki były w jakikolwiek sposób korygowane pod

kątem charakterystyki poszczególnych grup. Podobieństwo grup występuje, ale nie jest wynikiem planu badania ani wykonania analizy. Analitycy Agencji uważają także, że nie można bezsprzecznie stwierdzić, że dane dotyczące liczby kobiet przyjmujących UPA odpowiadają wartościom rzeczywistym. Istnieje możliwość, że pacjentki, pomimo podjęcia decyzji o poddaniu się leczeniu przedoperacyjnemu, nie przyjmowały leku zgodnie ze schematem lub nie przyjmowały go wcale. Dlatego oceniając dobór próby wg kryteriów skali NOS, przyznali badaniu 3 \*, a nie 4, jak wnioskodawca. Jednocześnie należy podkreślić, że taka konstrukcja badania (bez kontroli pacjenta pod kątem przyjmowania leku) pozwala na uzyskanie wyników, które odpowiadają rzeczywistemu *compliance* pacjentek. Ponadto w opisie badania przedstawionym w załączniku 10.5.2. do AKL wnioskodawcy, błędnie podano, że badanie prowadzono w 2 ośrodkach. Publikacja Simone 2016 wskazuje na jedną instytucję.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL str. 175-176):**

Badanie PEARL I:

- *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;*
- *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);*
- *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:

- *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);*

**Komentarz analityków Agencji:** Wg danych przedstawionych w AKL przez wnioskodawcę czas oczekiwania na operację mięśniaków macicy w Polsce wynosi ok. 3 miesiące. W związku z tym należy zwrócić uwagę na niezgodność warunków rzeczywistych, w których miałyby funkcjonować refundacja wnioskowanej technologii, z warunkami badania Simone 2016, w którym kobiety nie przyjmujące octanu uliprystalu były poddawane zabiegowi bezpośrednio (brak danych na temat okresu oczekiwania, dostępna jest natomiast informacja, że wola natychmiastowej operacji była jednym z powodów rezygnacji kobiet z leczenia przedoperacyjnego).

- *badanie Simone 2016 ma charakter retrospektywny i nie było zaślepione, 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.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniu Simone 2016 brakuje precyzyjnie sformułowanego celu badawczego – autorzy określają go w sposób ogólny, jako użyteczność leczenia przedoperacyjnego za pomocą octanu uliprystalu w przypadku pacjentek poddawanych wysoce skomplikowanej miomektomii histeroskopowej.
- Kryteria wykluczenia pacjentek w badaniu Simone 2016 nie odnoszą się do stosowanych przez pacjentki leków. Nie wiadomo, czy i w jakim odstępie czasu od rozpoczęcia leczenia UPA, przyjmowały np. leki z grupy

analogów hormonów płciowych. Jeżeli kobiety były poddane takiemu leczeniu, mogło mieć to wpływ na wielkość mięśniaków i przebieg operacji.

- W badaniu Simone 2016 wzięły udział jedynie pacjentki z mięśniakami macicy umiejscowionymi podśluzówkowo. Niewłaściwym podejściem byłoby wnioskowanie na tej podstawie o skuteczności leczenia octanem uliprystalu pacjentek z mięśniakami umiejscowionym w inny sposób.
- W badaniu PEARL I populacje, w obrębie których analizowane są poszczególne punkty końcowe są szczegółowo zdefiniowane (EMA AR 2011). W rzeczywistości wyniki podawane są dla odmiennych populacji, co nie zostało wyjaśnione przez autorów.
- Kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z mięśniakami macicy użyty w badaniu PEARL I do oceny jakości życia, stanowi niezwalidowane narzędzie opracowane przez sponsora badania, oparte jedynie na innym zwalidowanym kwestionariuszu.
- W badaniu PEARL I do oceny intensywności krwawienia wykorzystano kwestionariusz PBAC. Biorąc pod uwagę fakt, że pacjentki biorące udział w badaniu doświadczały obfitych krwawień menstruacyjnych, krwotok miesięczkowy odpowiada w ich przypadku dużo wyższym wartościom niż przyjęte progi punktowe. W związku z tym ocena utraty krwi na bazie wyników kwestionariusza PBAC, obarczona jest pewną dozą niepewności.

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- 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;
- część wyników w analizie została przedstawiona na podstawie odczytów z wykresu, dane te mogą być obciążone błędem, zwłaszcza gdy wykres był niskiej jakości;
- część danych z badań uniemożliwia ocenę istotności statystycznej dla różnicy między grupami lub podana jest jedynie dla jednej z grup uczestniczących w badaniu;

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Przedstawione w AKL wyniki dla części punktów końcowych, pochodzące z publikacji Donnez 2012a zostały błędnie opisane. Część wyników w tabelach, określona jako różnice median, stanowi w rzeczywistości mediany różnic, obliczone wg analizy za pomocą rozszerzenia van Elterena do testu sumy rang Wilcozona, z uwzględnieniem stratyfikacji oraz estymatorem Hodges-Lehmana i odpowiadającym mu przedziałem ufności Mosesa, używanych do różnicy median.

## 4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania octanu uliprystalu na podstawie publikacji Donnez 2012a, Barlow 2014, EMA 2011 (badanie PEARL I) oraz Simone 2016. W ślad za wnioskodawcą, jeśli w przypadku niektórych punktów końcowych wartości zostały przedstawione w postaci median i średnich, w niniejszym opracowaniu ograniczono się do median.

Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**. Tak jak w AKL wnioskodawcy, za istotne statystycznie uznano wyniki, dla których wartość RD była istotna statystycznie.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania PEARL I, wykorzystane w AKL zostały zaczerpnięte z trzech publikacji: Donnez 2012a, EMA 2011 oraz Barlow 2014. Wnioskodawca podaje, że w przypadku rozbieżności w wynikach pomiędzy publikacjami, jako nadrzędne traktowano dane pochodzące z Donnez 2012a.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że część danych pochodzących z Donnez 2012a, potraktowanych w AKL jako różnica median, stanowią w rzeczywistości medianę różnic. Wg informacji podanej w opisie metodologii badania (Donnez 2012a), dane dotyczące zmiany całkowitej objętości mięśniaków macicy, ze względu na niespełnienie założeń testu parametrycznego, zostały poddane analizie za pomocą rozszerzenia van Elterena do testu sumy rang Wilcozona, z uwzględnieniem stratyfikacji oraz estymatora Hodges-Lehmanna i odpowiadającym mu przedziałem ufności Mosesa, używanych do różnicy median. W ten sam sposób zostały zanalizowane wyniki dotyczące różnicy w wynikach PBAC i oceny bólu względem wartości początkowych. Wyniki dla drugiego z pierwszorzędowych punktów końcowych (procent pacjentek z wynikiem PBAC < 75 w 13 tyg.) oraz dla dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych zostały porównane za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, z uwzględnieniem stratyfikacji oraz przedziałami ufności obliczonymi przy użyciu metody wyników Newcombe-Wilsona. Dane dotyczące objętości macicy zostały zlogarytmowane i poddane analizie kowariancji. Wartości stężenia hemoglobiny i poziomu hematokrytu zanalizowano przy pomocy analizy wariancji pomiarów powtarzanych, z uwzględnieniem wartości z badań przesiewowych i stratyfikacji.

Ze względu na fakt, że badanie nie zakładało analizy wyników w ostatecznie wydzielonych podgrupach chorych, analitycy Agencji postanowili skupić się na analizie danych dla populacji mITT, a pozostałe wyniki zaprezentowali jedynie w tabeli, nie odnosząc się do nich w opisie. Należy także zwrócić uwagę, że trudno ustalić liczebność podgrup, które zostały poddane analizie, np. w publikacji EMA 2011 niektóre punkty końcowe są analizowane w podgrupie chorych, u których ostatecznie przeprowadzono zabieg usunięcia mięśniaków. Sumaryczna liczebność tej podgrupy wynosi wg EMA 109 osób (łącznie z ramieniem UPA 10 mg/doba), jednak nie ma podanych dokładnych danych na temat liczebności w poszczególnych ramionach badania.

W przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych, różnice istotnie statystycznie, wskazujące na wyższość interwencji badanej, uzyskano dla obu punktów końcowych w populacji mITT (zmiana wyniku w kwestionariuszu PBAC oraz redukcja całkowitej objętości mięśniaków macicy). Różnice w zmianie objętości całkowitej mięśniaków macicy były również istotne statystycznie w przypadku niektórych analizowanych podgrup pacjentek. Wg autorów publikacji Donnez 2012a, redukcja objętości mięśniaków macicy w grupie UPA była istotna klinicznie względem grupy placebo. Ponadto istotność statystyczną w populacji mITT osiągnięto dla różnic pomiędzy grupami dla następujących punktów końcowych: zmiana oceny jakości życia, redukcja krwawień z macicy wyrażona w liczbie kobiet osiągających wynik w kwestionariuszu PBAC <75, wtórny brak menstruacji (w obydwu badanych punktach czasowych), zmiana poziomu hemoglobiny i hematokrytu. We wszystkich przypadkach kierunek tych zmian wskazuje na przewagę technologii ocenianej. Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku różnic w liczbie odwoływanych operacji z powodu poprawy oraz liczbie przeprowadzonych mniej inwazyjnych operacji niż pierwotnie planowano.

Tabela 14. Wyniki analiz skuteczności terapii UPA vs NPCH – dane w postaci wartości ciągłych

Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	Badanie	Okres obserwacji	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI)	IS, p
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
<b>Jakość życia</b>								
Zmiana oceny jakości życia	PEARL I (Donnez 2012a)	<b>Populacja ogółem</b>						
		13 tyg.	-9,0 (-13,0; -6,0)	95	-6,0 (-9,0; -2,0)	48	-4,0 (-6,0; -1,0)*	TAK, p=0,001
		<b>Chore, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii</b>						
		13 tyg.	-9,0 (-12,0; -5,0)	54	-6,0 (-8,5; -3,0)	29	-3,0 (bd.)	bd.
	38 tyg.	-5,0 (-10,0; -1,0)	-6,5 (-9,5; -3,5)		1,5 (bd.)		bd.	
	PEARL I (EMA 2011)	<b>Chore, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii</b>						
13 tyg.	-10,0 (bd.)	41	-4 (bd.)	19	-6 (bd.)	TAK p=0,021		
<b>Nasilenie bólu</b>								
Zmiana oceny nasilenia bólów - kwestionariusz SF-MPQ†	PEARL I (Donnez 2012a)	<b>Populacja ogółem</b>						
		13 tyg.	-5,0 (-8,0; -2,0)	95	-2,5 (-6,3; 1,0)	48	-2,0 (-4,0; 0,0)*	NIE p=0,10
		<b>Chore z bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu - nasilenie bólu w skali VAS powyżej 40 na początku badania</b>						
		13 tyg.	-7,0 (-19,0; -4,0)	46	-6,0 (-9,0; -1,0)	29	-3,0 (-9,0; 1,0)*	NIE p=0,243
		<b>Chore, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii</b>						
		13 tyg.	-4,0 (-8,0; -1,0)	54	-3,0 (-6,0; 0,5)	29	-1,0 (bd.)	bd.
38 tyg.	-2,0 (-5,0; 0,0)	54	-5,0 (-9,0; 0,0)	29	3,0 (bd.)	bd.		
Zmiana oceny nasilenia bólów – skala VAS†	PEARL I (Donnez 2012a)	<b>Populacja ogółem</b>						
		13 tyg.	-30,0 (-51,0; -6,0)	95	-16,5 (-47,0; 4,0)	48	-12,0 (-25,0; 1,0)*	NIE p=0,09
		<b>Chore z bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu - nasilenie bólu w skali VAS powyżej 40 na początku badania</b>						
		13 tyg.	-51,5 (-72,0; -39,0)	46 <sup>1</sup>	-38,0 (-57,0; -9,0)	29 <sup>1</sup>	-18,0 (-36,0; -1,0)*	TAK p=0,04
		<b>Chore, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii</b>						
		13 tyg.	-27,0 (-46,0; -7,0)	54	-10,0 (-54,0; 4,0)	29	-17,0 (bd.)	bd.
38 tyg.	-18,0 (-35,0; -5,0)	54	-15,5 (-53,0; 0,0)	29	-2,5 (bd.)	bd.		
Zmiana oceny nasilenia bólów – wskaźnik PPI†	PEARL I (EMA 2011)	<b>Populacja ogółem</b>						
		13 tyg.	-1,0 (bd.)	95	-1,0 (bd.)	48	0,0 (bd.)	NIE**



Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	Badanie	Okres obserwacji	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI)	IS, p
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
<b>Zmiana wyniku PBAC</b>								
Zmiana wyniku - kwestionariusz PBAC †	PEARL I (Donnez 2012a)	<b>Populacja ogółem</b>						
		9-12 tyg.	-329 (-571; -205)	95	-59 (-216; 58)	48	-291 (-399; -194)*	TAK p<0,001
		<b>Chore, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii</b>						
		13 tyg.	-303 (-536; -205)	50	-80 (-221; 50)	26	-223 (bd.)	bd.
		38 tyg.	-81 (-195; 27)	50	-113 (-273; 179)	26	32 (bd.)	bd.
<b>Zmiana objętości mięśniaków</b>								
Zmiana całkowitej objętości mięśniaków macy (względem wartości w chwili kwalifikacji do badania lub względem wartości początkowych) [%]	PEARL I (Donnez 2012a)	<b>Populacja mITT</b>						
		13 tyg.	-21,2 (-41,2; -1,1)	95	3,0 (-19,7; 23,0)	48	-22,6 (-36,1; -8,2)*	TAK p=0,002
		<b>Populacja ogółem – ITT (analiza wrażliwości)</b>						
		13 tyg.	-18,9 (-38,6; 0,0)	95 <sup>2</sup>	1,9 (-17,9; 19,8)	48 <sup>2</sup>	-19,6 (-31,2; -6,5)*	TAK p=0,002
	PEARL I (EMA 2011)	<b>Populacja PP</b>						
		13 tyg.	-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>						
		13 tyg.	-19,0 (bd.)	41	8,3 (bd.)	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>						
13 tyg.	-22,9 (-45,7; 0,1)	49	1,1 (-12,7; 16,5)	26	-24,0 (bd.)	bd.		
38 tyg.	6,6 (-23,4; 31,0)	49	9,7 (-21,8; 28,2)	26	-3,1 (bd.)	bd.		
<b>Zmiana objętości macicy</b>								
Zmiana objętości macicy (względem wartości w chwili kwalifikacji do badania) [%; cm <sup>3</sup> ]	PEARL I (Donnez 2012a)	<b>Populacja ogółem</b>						
		13 tyg.	-12,1 (-28,3; 2,9)	95	5,9 (-3,8; 18,4)	48	-18,0	bd.

<sup>1</sup> Chore z bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu - nasilenie bólu w skali VAS powyżej 40 na początku badania

<sup>2</sup> Populacja ogółem – ITT (analiza wrażliwości) - 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

\*Dane wskazane przez autorów badania. Podane wartości stanowią mediany różnic.

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

†Ze względu na niespełnienie założeń testu parametrycznego przez wyniki następujących punktów końcowych: różnicy w łącznej objętości mięśniaków, różnicy w wynikach PBAC i ocenie bólu względem wartości początkowych, autorzy publikacji Donnez 2012a dokonali analizy tych wyników za pomocą rozszerzenia van Elterena do testu sumy rang Wilcozona, z uwzględnieniem stratyfikacji oraz estymatorem Hodges-Lehmana i odpowiadającym mu przedziałem ufności Mosesa, używanych do różnicy median.

Dane dotyczące objętości macicy zostały zlogarytmowane i poddane analizie kowariancji.

---

W publikacji Barlow 2014 dokonano oceny schematów krwawienia z macicy u pacjentek w 13 tyg. badania. Istotne statystycznie różnice w liczbie kobiet pomiędzy grupą UPA i NPCH wykazano w populacji mITT dla następujących schematów: regularne krwawienia, brak krwawienia i minimalna utrata krwi po rozpoczęciu leczenia, a także nieczęste krwawienia, plamienia (parametr OR nieistotny statystycznie). Różnice te wskazują na wyższość badanej interwencji.

Tabela 15. Wyniki analiz skuteczności terapii UPA vs NPCH – dane w postaci wartości dyskretnych

Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	Badanie	OBS	UPA		NPCH		OR (95% CI)	IS	RD (95% CI)	IS, p	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Redukcja krwawień z macicy</b>											
Redukcja krwawień z macicy (PBAC <75 pkt)	PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	Populacja ogółem – mITT								
			86 (91,5)	94 <sup>1</sup>	9 (18,8)	48	46,58 (16,72; 129,80)	TAK p<0,00 1	0,73 (0,60; 0,85)	TAK p<0,00 1	2 (2; 2)
			Populacja ITT – analiza wrażliwości								
	86 (90,5)		95 <sup>1</sup>	9 (18,8)	48 <sup>1</sup>	41,41 (15,26; 112,38)	TAK	0,72 (0,59; 0,84)	TAK, bd.	2 (2; 2)	
	Populacja PP										
	79 (92,9)		85	9 (20,0)	45	52,67 (17,43; 159,11)	TAK	0,73 (0,60; 0,86)	TAK, bd.	2 (2; 2)	
PEARL I (EMA 2011)	Chore, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii										
	35 (85,4)	41 <sup>4</sup>	4 (21,1)	19	21,88 (5,38; 88,91)	TAK	0,64 (0,43; 0,86)	TAK, bd.	2 (2; 3)		
<b>Wtórny brak menstruacji</b>											
Wtórny brak menstruacji (PBAC ≤2 pkt)	PEARL I (Donnez 2012a)	Populacja ogółem – mITT									
		9-12 tyg.	69 (73,4)	94	3 (6,3)	48	41,40 (11,80; 145,23)	TAK	0,67 (0,56; 0,78)	TAK, bd.	2 (2; 2)
		13 tyg.	69 (73,4)*		5 (10,4)*		23,74 (8,45; 66,68)	TAK	0,63 (0,51; 0,75)	TAK, bd.	2 (2; 2)
<b>Schematy krwawienia z macicy</b>											
Populacja ogółem											
Regularne krwawienia	PEARL I (Barlow 2014)	13 tyg.	0 (0,0)	95 <sup>1</sup>	39 (81,3)	48 <sup>1</sup>	0,02 (0,01; 0,04)	TAK	-0,81 (-0,92; -0,70)	TAK, bd.	2 (2; 2)
Brak krwawienia			48 (50,5)		1 (2,1)		48,00 (6,36; 362,25)	TAK	0,48 (0,38; 0,59)	TAK, bd.	3 (2; 3)

Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	Badanie	OBS	UPA		NPCH		OR (95% CI)	IS	RD (95% CI)	IS, p	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N					
Brak krwawienia (minimalna utrata krwi; po okresie rozpoczęcia leczenia PBAC<12)			12 (12,6)		0 (0,0)		5,11 (1,47; 17,8)	TAK	0,13 (0,05; 0,20)	TAK, bd.	8 (6; 19)
Nieczęste krwawienia/plamienia			17(17,9)		3 (6,3)		3,27 (0,91; 11,77)	NIE	0,12 (0,01; 0,22)	TAK, bd.	9 (5; 75)
Częste krwawienia/plamienia			9 (9,5)		0 (0,0)		4,93 (1,19; 20,48)	TAK	0,09 (0,03; 0,16)	TAK, bd.	11 (7; 35)
Częste i wydłużone krwawienia/plamienia			0 (0,0)		0 (0,0)		Nieвозмоliwe do obliczenia	-	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE, bd.	nd.
Wydłużone krwawienia/plamienia			3 (3,2)		1 (2,1)		1,53 (0,16; 15,14)	NIE	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE, bd.	nd.
Nieregularne krwawienia/plamienia			5 (5,3)		4 (8,3)		0,61 (0,16; 2,39)	NIE	-0,03 (-0,12; 0,06)	NIE, bd.	nd.
Brak danych dotyczących krwawienia			1 (1,1)		0 (0,0)		4,51 (0,07; 285,94)	NIE	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE, bd.	nd.
<b>Redukcja objętości mięśniaków macicy</b>											
<b>Populacja PP</b>											
Redukcja całkowitej objętości mięśniaków macicy o $\geq 25\%$	PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	35 (41,2)	85	8 (17,8)	45	3,24 (1,35; 7,79)	TAK	0,23 (0,08; 0,39)	TAK, bd.	5 (3; 13)
<b>Redukcja objętości macicy</b>											
<b>Populacja ITT</b>											
Zmniejszenie objętości macicy o $\geq 25\%$	PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	30 (34,1)	88 <sup>2</sup>	3 (6,4)	47 <sup>2</sup>	7,59 (2,17; 26,47)	TAK	0,28 (0,16; 0,40)	TAK, bd.	4 (3; 7)
<b>Deformacja jamy macicy</b>											
<b>Populacja ITT</b>											
Deformacja jamy macicy	PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	75 (84,3)	89 <sup>2</sup>	40 (85,1)	47 <sup>2</sup>	0,94 (0,35; 2,51)	NIE	-0,01 (-0,14; 0,12)	NIE, bd.	-

Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	Badanie	OBS	UPA		NPCH		OR (95% CI)	IS	RD (95% CI)	IS, p	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Poziom Hb &gt;12 g/dl i hematokryt &gt;36%</b>											
Populacja ogółem											
<b>Poziom Hb &gt;12 g/dl i hematokryt &gt;36%</b>	PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	81 (85,3)	95	37 (77,1)	48	1,72 (0,71; 4,15)	NIE	0,08 (-0,06; 0,22)	NIE, bd.	-
<b>Operacje</b>											
<b>Chore, które ukończyły leczenie</b>											
<b>Operacje ogółem</b>	PEARL I (Donnez 2012a) 13 tyg.		41 (45,1)	91	19 (40,4)	47	1,21 (0,59; 2,47)	NIE	0,05 (-0,13; 0,22)	NIE, bd.	nd.
<b>Histerektomia metodą laparotomii</b>			11 (12,1)		10 (21,3)		0,51 (0,20; 1,30)	NIE	-0,09 (-0,23; 0,04)	NIE, bd.	nd.
<b>Histerektomia laparoskopowa lub przezpochwowa</b>			<b>7 (7,7)</b>		<b>0 (0,0)</b>		<b>4,88 (0,99; 24,16)</b>	<b>NIE</b>	<b>0,08 (0,01; 0,14)</b>	<b>TAK, bd.</b>	<b>13 (8; 72)</b>
<b>Miomektomia</b>			12 (13,2)		5 (10,6)		1,28 (0,42; 3,87)	NIE	0,03 (-0,09; 0,14)	NIE, bd.	nd.
<b>UAE</b>			11 (12,1)		4 (8,5)		1,48 (0,44; 4,92)	NIE	0,04 (-0,07; 0,14)	NIE, bd.	nd.
<b>Populacja ogółem – mITT</b>											
<b>Odwoływanie zaplanowanej operacji z powodu poprawy</b>	PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.	61 (65,6)	93**	35 (72,9)	48	0,71 (0,33; 1,52)	NIE	-0,07 (-0,23; 0,09)	NIE, bd.	nd.
<b>Mniej inwazyjna operacja niż pierwotnie zaplanowano</b>	PEARL I (EMA 2011)	17 tyg.	65 (69,9)	93**	37 (77,1)	48	0,69 (0,31; 1,54)	NIE	-0,07 (-0,22; 0,08)	NIE, bd.	nd.

OBS – okres obserwacji

nd. – nie do tycy

\* Dane odczytane z wykresu

\*\* Dane dla 2 chorych utracone

<sup>1</sup> Populacja ITT – analiza wrażliwości - 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

<sup>2</sup> Populacja ITT wg wyników z suplementu do publikacji Donnez 2012a

W AKL zostały przedstawione dane dotyczące częstości rezygnacji z zaplanowanej operacji ze względu na poprawę stanu zdrowia po okresie 38 tyg. Analitycy Agencji uważają, że wartości te mogą nie być prawidłowe, ponieważ publikacja EMA 2011 podaje zakres procentowych wartości dla liczby pacjentek, które nie poddały się operacji obejmujący dwa ramiona badania: grupy stosujące octan uliprystalu w dawkach 5 mg/doba oraz 10 mg/doba. Autorzy publikacji nie wskazują, które grupy są reprezentowane przez konkretne wartości, zatem nie ma możliwości podania wyników tego punktu końcowego dla grupy UPA 5mg.

**Tabela 16. Analiza wyników morfologii krwi pacjentek w badaniu PEARL I – 13 tyg**

Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	Badanie	Okres obserwacji	UPA		NPCH		MD (95% CI) [%]	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wyniki morfologii krwi</b>								
Zmiana poziomu Hb [g/dl]	PEARL I (Donnez 2012a)	13 tyg.	4,25 (1,90)	95 <sup>1</sup>	3,10 (1,68)	48 <sup>1</sup>	0,92 (0,39; 1,44)*	TAK
	PEARL I (EMA 2011)		4,29** (bd.)	41	3,19** (bd.)	19	1,10** (bd.)	bd.**
Zmiana hematokrytu [%]	PEARL I (Donnez 2012a)		10,44* (4,97)	95 <sup>1</sup>	7,62* (4,45)	48 <sup>1</sup>	2,55* (0,97; 4,13)	TAK
Zmiana poziomu ferrytyny względem wartości początkowych [%; u/l]	PEARL I (EMA 2011)		26,1 (bd.)	95	21,4 (bd.)	48	4,7 (bd.)	NIE

\* Przedstawione wartości pochodzą z publikacji Donnez 2012a, w której zastosowano analizę powtórzonych pomiarów metodą kowariancji i są inne niż przedstawione w AKL wnioskodawcy.

\*\* Podane wyniki pochodzą z AKL wnioskodawcy i zostały odczytane z wykresu. Wnioskodawca zastrzega, że ze względu na złą jakość wykresu, należy zachować ostrożność przy ich interpretacji.

<sup>1</sup> Populacja ogółem – mITT

SD – odchylenie standardowe; MD – różnica średnich (ang. *mean difference*)

Wartości poziomu hemoglobiny i hematokrytu zostały poddane analizie wariancji pomiarów powtarzanych, z uwzględnieniem wartości z badań przesiewowych i stratyfikacji.

Badanie, którego wyniki przedstawiono powyżej budzą wątpliwości analityków co do jakości, ze względu na duże rozbieżności w liczebności grup, w obrębie których rozpatrywano poszczególne punkty końcowe. Pomimo jasno określonych, zarówno w protokole badania, jak i publikacjach Donnez 2012 i EMA 2011, populacji (mITT, populacja ITT w analizie wrażliwości, PP), które brano pod uwagę w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa, autorzy publikacji nie stosują konsekwentnie ustalonych wartości podczas analizowania wyników kolejnych punktów końcowych.

### Simone 2016

W badaniu Simone 2016 istotne statystycznie różnice otrzymano dla następujących punktów końcowych: całkowita resekcja mięśniaków, zadowolenie chorych z leczenia oraz czas wykonywania miomektomii. W każdym z tych przypadków, wyniki wskazywały na korzyść badanej interwencji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w liczbie powikłań śródoperacyjnych oraz w częstości wykonywania kolejnej operacji u pacjentek, u których nie udało się wykonać całkowitej resekcji mięśniaków, a także w przypadku pozostałych punktów końcowych (Tabela 17 i Tabela 18). W przypadku punktów końcowych dotyczących infuzji i absorpcji płynu w trakcie operacji, zwracają uwagę bardzo wysokie wartości odchyłeń standardowych dla wartości średnich. Niestety, nie przedstawiono median wyników tych punktów.

**Tabela 17. Zestawienie wyników dla punktów końcowych badania Simone 2016 prezentowanych przez wartości dyskretne**

Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	OBS	UPA + MIOM		NPCH + MIOM		OR (95% CI)	IS	RD (95% CI)	IS	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N					
Całkowita resekcja mięśniaków macicy	13 tyg.	23 (92,0)	25 <sup>1</sup>	17 (68,0)	25 <sup>1</sup>	5,41 (1,02; 28,79)	TAK	0,24 (0,03; 0,45)	TAK	5 (3; 36)*

Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	OBS	UPA + MIOM		NPCH + MIOM		OR (95% CI)	IS	RD (95% CI)	IS	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N					
Powikłania śródoperacyjne		3 (12,0)		1 (4,0)		3,27 (0,32; 33,84)	NIE	0,08 (-0,07; 0,23)	NIE	nd.
Perforacja macicy		0 (0,0)		0 (0,0)		nd.	nd.	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE	nd.
Zadowolenie chorych z leczenia	13 tyg. od miomektomii	17 (81,0)	21	9 (50,0)	18	4,25 (1,02; 17,73)	TAK	0,31 (0,02; 0,60)	TAK	4 (2; 42)*
Przeprowadzenie kolejnej operacji u pacjentek po niecałkowitej resekcji mięśniaków		0 (0,0)	2	3 (37,5)	8	0,2 (0,01; 4,96)	NIE	-0,38 (-0,9; 0,15)	NIE	-

OBS – okres obserwacji; MIOM – miomektomia histeroskopowa

\* Obliczenia własne Agencji.

Tabela 18. Zestawienie wyników dla punktów końcowych badania Simone 2016 prezentowanych w postaci wartości ciągłych

Punkt końcowy (względem wartości początkowych)	Okres obserwacji	UPA + MIOM		NPCH + MIOM		MD (95% CI) [%]	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas wykonywania miomektomii [min]	13 tyg.	28,6 (13,0)	25 <sup>1</sup>	37,4 (17,6)	25 <sup>1</sup>	-8,80 (-17,38; -0,22)	TAK
<b>Infuzja i absorpcja płynu</b>							
Objętość wprowadzonego płynu [ml]	13 tyg.	15 156 (4 103)	25	14 300 (5 311)	25	856,00 (-1 774,77; 3 486,77)	NIE
Objętość zaabsorbowanego płynu [ml]		498 (329)		637 (481)		-139,00 (-367,44; 89,44)	NIE

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu PEARL I (Donnez 2012a i EMA 2011) oceniano także profil bezpieczeństwa stosowania octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym w analizowanej populacji. Wnioskodawca zastrzega, że w przypadku rozbieżnych informacji pochodzących z wymienionych publikacji, jako nadrzędne traktował dane wg Donnez 2012a. Należy zwrócić uwagę, że u niektórych pacjentek wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie z danej grupy (np. ciężkie zdarzenia niepożądane), natomiast autorzy publikacji Donnez 2012a podają dane dotyczące liczby pacjentek, u których doszło do takich zdarzeń. Analitycy Agencji zdecydowali się na podanie obydwu wartości, wykorzystując przy tym dane z publikacji EMA 2011, jednak parametry statystyczne były obliczane dla liczby pacjentek. W przypadku rozbieżności w danych między publikacjami, w niniejszym opracowaniu zostały uwzględnione dane z publikacji EMA 2011, ze względu na dokładniejszy opis zebranych danych.

Publikacja Donnez 2012a opisuje zdarzenia niepożądane, bez poddawania ocenie ich związku z zastosowanym leczeniem. EMA 2011 natomiast, operuje następującymi terminami:

- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (TEAE – ang. *treatment emergent drug events*), które dotyczą zdarzeń, których początek wystąpił w momencie lub po podaniu pierwszej dawki badanego leku lub w dniu lub przed ostatnią wizytą kontrolną (tydzień 17);
- zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (TEAE), związane z lekiem, które w AKL są opisane jako działania niepożądane.

Częstotliwość i ciężkość zdarzeń niepożądanych oceniano do momentu upływu 17 tygodni od rozpoczęcia badania, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane do 38 tygodnia. W przypadku zdarzeń niepożądanych, które uważano za związane z protokołem badania lub które obejmowały krwawienie z macicy, zgłaszano je po upływie 4 tygodni od zakończenia leczenia. W publikacji Donnez 2012a zostały przedstawione dane dotyczące wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 3% pacjentek danej grupy. W rzeczywistości jednak, autorzy opisują również zdarzenia, które wystąpiły z mniejszą częstotliwością. Natomiast w publikacji EMA 2011, dane dotyczące TEAE z uwzględnieniem charakteru zdarzeń (np. infekcja, zaburzenia endokrynologiczne, itp.) zostały przedstawione dla zdarzeń niepożądanych które wystąpiły u przynajmniej 3% pacjentek danej grupy.

W żadnej z badanych grup nie doszło do zgonu i nie zarejestrowano ciężkich TEAE związanych ze stosowaniem leku. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą octan uliprystalu (UPA) a grupą przyjmującą placebo (NPCH). Należy jednak podkreślić, że ocena bezpieczeństwa jest dodatkowym elementem przeprowadzonego badania klinicznego i nie zostało ono zaprojektowane w celu wykazania istotności statystycznej w zaobserwowanych różnicach. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie dotyczące zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w badaniu PEARL I.

**Tabela 19. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o różnym nasileniu i ciężkości wg EMA 2011, zgłaszanych w okresie do 17 tygodni od rozpoczęcia badania (wartości OR, RD, IS obliczane na podstawie liczby pacjentek)**

Rodzaj zdarzenia	UPA (N=95)		NPCH (N=48)		RD** (95% CI)	IS**
	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentek (%)	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentek (%)		
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	102	48 (50,5)	53	24 (50,0)	0,01 (-0,17; 0,18)	NIE
Co najmniej 1 TEAE	90	47 (49,5)	47	22 (45,8)	0,04 (-0,14; 0,21)	NIE
Co najmniej 1 TEAE o dużym nasileniu*	4	3 (3,2)	3	3 (6,3)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE
Co najmniej 1 TEAE związane z badanym lekiem	30	18 (18,9)	8	4 (8,3)	0,11 (0; 0,22)	NIE
Co najmniej 1 ciężkie TEAE	2	2 (2,1)	2	2 (4,2)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
Co najmniej 1 ciężkie TEAE związane z badanym lekiem	0	0	0	0	0 (-0,03; 0,03)	nd.
TEAE skutkujące zaprzestaniem podawania leku	1	1 (1,1)	1	1 (2,1)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
TEAE skutkujące utraceniem pacjentki z badania	0	0	0	0	0 (-0,03; 0,03)	nd.

TEAE – ang. *treatment emergent adverse events*

\* Wg EMA 2011 „severe TEAE”. Wg EMA termin *severe* (ang. ostry, dotkliwy) odnosi się do stopnia nasilenia danego zdarzenia, dla określenia ciężkich zdarzeń niepożądanych stosuje się termin „serious”.

\*\* Obliczenia własne Agencji

W przypadku poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotności statystycznej w różnicach częstości ich występowania pomiędzy grupami UPA i NPCH. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 20.

**Tabela 20. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w różnych okresach badania wg Donnez 2012a**

Ciężkie zdarzenia niepożądane	UPA (N=95): liczba pacjentek (%)	NPCH (N=48): liczba pacjentek (%)	RD* (95% CI)	IS*
<b>Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas okresu leczenia</b>				
Ogółem	0	1 (2)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Krwawienie z macicy	0	0	0 (-0,03; 0,03)	nd.
Mięśniak wystający przez szyjkę macicy	0	1 (2)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE



Ciężkie zdarzenia niepożądane	UPA (N=95): liczba pacjentek (%)	NPCH (N=48): liczba pacjentek (%)	RD* (95% CI)	IS*
<b>Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie 4 tyg. od zakończenia leczenia</b>				
Ogółem	2 (2)	1 (2)	0 (-0,05; 0,05)	NIE
Krwawienie z macicy	1 (1)	0	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
Nowotwór piersi	0	1 (2)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Krwawienie z jajnika	1 (1)	0	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły między 17 a 38 tyg.</b>				
Ogółem	0	1 (2)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Krwotok miesięczkowy/obfite nieregularne miesiączkowanie	0	1 (2)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Krwawienie z macicy	0	0	0 (-0,03; 0,03)	nd.

\* Obliczenia własne Agencji.

U jednej pacjentki z grupy badanej w ostatnim dniu przyjmowania leku doszło do **bradykardii zatokowej** (puls 60 uderzeń/minuta, różnica względem wartości początkowej -22 uderzeń/minutę). Zdarzenie zostało zakwalifikowane jako związane ze stosowanym leczeniem.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE) z uwzględnieniem charakteru zdarzenia.

**Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie 17 tygodni od rozpoczęcia badania**

Badanie (publikacja)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	UPA (N=95)		NPCH (N=48)		RD* (95% CI)	IS*
		Liczba zdarzeń	Liczba pacjentek (%)	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentek (%)		
PEARL I (EMA 2011)	<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>						
	Ogółem	18	14 (14,7)	10	6 (12,5)	0,02 (-0,1; 0,14)	NIE
	Ból/tkliwość/dyskomfort piersi	2	2 (2,1)	0	0	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
	Bolesne miesiączkowanie	0	0	3	2 (4,2)	-0,04 (-0,1; 0,02)	NIE
	<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>						
	Ogółem	16	9 (9,5)	7	3 (6,3)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE
	Ból brzucha	3	2 (2,1)	2	2 (4,2)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
	Zaparcia	6	4 (4,2)	1	1 (2,1)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
	<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
	Ogółem	7	4 (4,2)	4	3 (6,3)	-0,02 (-0,1; 0,06)	NIE
	Bóle głowy	6	4 (4,2)	2	2 (4,2)	0 (-0,07; 0,07)	NIE
	Zawroty głowy	1	1 (1,1)	0	0	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	<b>Zakażenia i choroby pasożytnicze</b>						

Badanie (publikacja)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	UPA (N=95)		NPCH (N=48)		RD* (95% CI)	IS*	
		Liczba zdarzeń	Liczba pacjentek (%)	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentek (%)			
	Ogółem	8	8 (8,4)	4	3 (6,3)	0,02 (-0,07; 0,11)	NIE	
	Grypa	1	1 (1,1)	1	1 (2,1)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE	
	Zapalenie nosogardzieli	3	3 (3,2)	0	0	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE	
	<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>							
	Ogółem	8	5 (5,3)	2	1 (2,1)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE	
	Niedoczynność tarczycy	2	2 (2,1)	0	0	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE	
	<b>Zaburzenie metaboliczne i zaburzenia żywienia</b>							
	Ogółem	10	7 (7,4)	3	2 (4,2)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE	
	Hipercholesterolemia	4	3 (3,2)	1	1 (2,1)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE	
<b>PEARL I (Donnez 2012a)</b>	Hipertrójglicerydemia	-	3 (3,2)	-	1 (2,1)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE	
<b>PEARL I (EMA 2011)</b>	<b>Zaburzenia ogólne i dolegliwości związane z drogą podania</b>							
	Ogółem	5	5 (5,3)	3	2 (4,2)	0,01 (-0,06; 0,08)	NIE	
	Gorączka	3	3 (3,2)	2	2 (4,2)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE	
	<b>Potrzeba przeprowadzenia transfuzji krwi</b>							
	Transfuzja w okresie do 13 tyg.	0	0	0	0	0 (-0,03; 0,03)	nd.	
Transfuzja w okresie od 13 do 17 tyg.	1	1 (1,1)	0	0	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE		

\* Obliczenia własne Agencji.

W poniższych dwóch tabelach zawarto pozostałe punkty końcowe. Dane dotyczące parametrów krwi zostały zaczerpnięte z publikacji Donnez 2012a, ze względu na brak ich szczegółowego opisu w opracowaniu EMA 2011. Różnicę istotną statystycznie pomiędzy wynikami dla punktów ocenianych w momencie późniejszym niż badanie skriningowe zaobserwowano w przypadku grubości endometrium w 13 tyg. > 16 mm (Tabela 23), wyniki pomiaru której przedstawiono dla populacji ogólnej. Wynik jest niekorzystny dla ocenianej interwencji. Również wyniki obecności нефизjologicznych zmian endometrium w 13 tyg., zidentyfikowanych przez 3 patologów analizowane w obrębie podgrupy kobiet, które nie przeszły histerektomii lub ablacji endometrium, wykazują istotną statystycznie różnicę na niekorzyść UPA (Tabela 23). Należy zwrócić uwagę, że wyniki biopsji znane są jedynie dla kobiet, od których udało się otrzymać odpowiednie wycinki. W AKL nie przedstawiono wyników dotyczących poziomu cholesterolu w postaci logarytmu dziesiętnego w 13 tyg. badania, odnalezione przez analityków dane z publikacji Donnez 2012a wskazują na istotną statystycznie różnicę dotyczącą tego punktu końcowego świadcząca na korzyść placebo. Różnica ta traci istotność statystyczną w dalszym okresie obserwacji.

**Tabela 22. Pozostałe parametry w postaci danych ciągłych oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa stosowania octanu uliprystalu w populacji ogółem**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		NPCH		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Grubość endometrium</b>							
Populacja ogółem							

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		NPCH		MD (95% CI)	IS	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
PEARL I (EMA 2011)	Badanie skringowe	<b>6,77 (3,05)</b>	95	<b>8,25 (3,51)</b>	48	<b>-1,48 (-2,59; -0,37)</b>	<b>TAK</b>	
	13 tyg.	8,66 (0,61)*		8,22 (0,80)*		0,45 (-1,68; 2,58)	NIE	
	Chore, u których nie wykonano histerektomii lub miomektomii							
	Badanie skringowe	6,9 (3,4)	59	7,9 (3,2)	30	-1 (-2,47; 0,47)	NIE	
	13 tyg.	8,4 (5,7)	58	8,7 (3,5)	30	-0,3 (-2,53; 1,93)	NIE	
	26 tyg.	7,1 (4,0)	56	7,6 (3,3)	28	-0,5 (-2,22; 1,22)	NIE	
	38 tyg.	6,8 (3,8)	49	7,8 (4,2)	28	-1 (-2,83; 0,83)	NIE	
<b>Parametry laboratoryjne</b>								
<b>Poziom estradiolu we krwi [pg/ml] – log<sub>10</sub><sup>1</sup></b>								
13 tyg.	1,82 (0,33)	95	1,92 (0,40)	48	-0,09 (-0,24; 0,06)	NIE		
17 tyg.	1,89 (0,38)		1,96 (0,34)		-0,07 (-0,22; 0,08)	NIE		
<b>Poziom kortykotropiny – log<sub>10</sub><sup>2</sup></b>								
13 tyg.	1,24 (0,24)	95	1,20 (0,21)	48	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE		
17 tyg.	1,20 (0,24)		1,23 (0,24)		-0,05 (-0,15; 0,05)	NIE		
<b>Poziom progesteronu – log<sub>10</sub><sup>1</sup></b>								
13 tyg.	<b>-0,56 (0,43)</b>	95	<b>-0,03 (0,72)</b>	48	<b>-0,53 (-0,72; -0,33)</b>	<b>TAK</b>		
17 tyg.	-0,04 (0,71)		-0,03 (0,70)		-0,02 (-0,31; 0,27)	NIE		
<b>Poziom prolaktyny – log<sub>10</sub><sup>2</sup></b>								
13 tyg.	0,91 (0,25)	95	0,98 (0,21)	48	-0,08 (-0,15; 0,00)	NIE		
17 tyg.	0,99 (0,22)		1,05 (0,25)		-0,09 (-0,17; 0,00)	NIE		
<b>Poziom glukozy – log<sub>10</sub><sup>2</sup></b>								
13 tyg.	0,71 (0,05)	95	0,70 (0,04)	48	0,0 (-0,02; 0,02)	NIE		
17 tyg.	0,71 (0,04)		0,71 (0,04)		0,0 (-0,02; 0,02)	NIE		
<b>Poziom cholesterolu całkowitego – log<sub>10</sub><sup>2</sup></b>								
13 tyg.	<b>0,72 (0,09)</b>	95	<b>0,71 (0,08)</b>	48	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b>	<b>TAK</b>		
17 tyg.	0,70 (0,08)		0,70 (0,09)		0,01 (-0,01; 0,04)	NIE		
26 tyg.	0,69 (0,096)		0,71 (0,09)		0,0 (-0,02; 0,02)	NIE		
38 tyg.	0,70 (0,09)		0,69 (0,09)		0,02 (0,00; 0,05)	NIE		
<b>Poziom HDL [mmol/l] – log<sub>10</sub><sup>2</sup></b>								
13 tyg.	0,16 (0,11)	95	0,17 (0,10)	48	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		NPCH		MD (95% CI)	IS	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
	17 tyg.	0,14 (0,10)		0,15 (0,12)		0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
	26 tyg.	0,15 (0,13)		0,16 (0,11)		0,0 (-0,03; 0,03)	NIE	
	38 tyg.	0,17 (0,11)		0,16 (0,11)		0,02 (-0,01; 0,05)	NIE	
	<b>Poziom LDL [mmol/l] – log<sub>10</sub><sup>2</sup></b>							
	13 tyg.	0,49 (0,13)	95	0,49 (0,11)	48	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE	
	17 tyg.	0,47 (0,13)		0,47 (0,13)		0,02 (-0,02; 0,06)	NIE	
	26 tyg.	0,45 (0,15)		0,48 (0,13)		0,0 (-0,04; 0,04)	NIE	
	38 tyg.	0,46 (0,13)		0,46 (0,14)		0,03 (-0,01; 0,07)	NIE	
PEARL I (EMA 2011)	<b>Poziom FSH [mIU/ml]</b>							
	Moment rozpoczęcia badania	8,50**	95	9,25**	48	bd.	bd.	
	13 tyg.	5,70**		7,40**		bd.	bd.	

\* Podane wartości stanowią średnią z najmniejszych kwadratów, natomiast w nawiasach podano błąd standardowy.

\*\* Mediana

<sup>1</sup> Dane analizowane metodą analizy kowariancji powtarzanych pomiarów z uwzględnieniem stratyfikacji.

<sup>2</sup> Dane analizowane metodą analizy kowariancji powtarzanych pomiarów z uwzględnieniem wartości początkowych i stratyfikacji.

**Tabela 23. Pozostałe parametry w postaci danych dyskretnych oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa stosowania octanu uliprystalu**

OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		RD* (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Grubość endometrium</b>							
<b>Populacja ogólna</b>							
badanie skringowe	≤ 4 mm	19 (20,0)	95	5 (10,4)	48	0,1 (-0,02; 0,21)	NIE
	> 16 mm	1 (1,1)		0		0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
13 tyg.	≤ 4 mm	14 (14,7)		5 (10,4)		0,04 (-0,07; 0,16)	NIE
	> 16 mm	<b>10 (10,5)</b>		<b>1 (2,1)</b>		<b>0,08 (0,01; 0,16)</b>	<b>TAK</b>
<b>Chore, u których nie wykonano histerektomii lub miomektomii<sup>1</sup></b>							
badanie skringowe	≤ 4 mm	13 (21,7)	59	4 (13,3)	30	0,08 (-0,08; 0,24)	NIE
	> 16 mm	1 (1,7)		0		0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
13 tyg.	≤ 4 mm	11 (18,3)	58	3 (10,0)	30	0,08 (-0,06; 0,23)	NIE
	> 16 mm	6 (10,0)		1 (3,3)		0,07 (-0,03; 0,17)	NIE
26 tyg.	≤ 4 mm	13 (21,7)	56 <sup>3</sup>	3 (10,0)	28	0,12 (-0,03; 0,27)	NIE
	> 16 mm	3 (5,0)		0		0,05 (-0,02; 0,12)	NIE
38 tyg.	≤ 4 mm	10 (16,7)	49	6 (20,0)	28	-0,03 (-0,2; 0,14)	NIE
	> 16 mm	2 (3,3)		1 (3,3)		0 (-0,08; 0,08)	NIE
<b>Wyniki biopsji endometrium</b>							

OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		RD* (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Populacja ogólna<sup>2</sup></b>							
badanie skriningowe	Endometrium bez złośliwych zmian i przerostu	87 (91,6)	95	48 (100,0)	48	-0,08 (-0,14; -0,03)	TAK
	Przerost endometrium	1 (1,1) <sup>3</sup>		0		0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	Nowotwory złośliwe	0		0		0 (-0,03; 0,03)	nd.
	Polipy	0		0		0 (-0,03; 0,03)	nd.
13 tyg.	Endometrium bez złośliwych zmian i przerostu	78 (82,1)	95	39 (81,3)	48	0,01 (-0,13; 0,14)	NIE
	Przerost endometrium	0		0		0 (-0,03; 0,03)	nd.
	Nowotwory złośliwe	0		0		0 (-0,03; 0,03)	nd.
	Polipy	1 (1,1) <sup>4</sup>		0		0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
<b>Chore, u których nie wykonano histerektomii lub ablacji endometrium<sup>5</sup></b>							
badanie skriningowe	Endometrium bez złośliwych zmian i przerostu	71 (92,2)	77	38 (100,0)	38	-0,08 (-0,14; -0,02)	TAK
	Przerost endometrium	0		1 (1,3) <sup>3</sup>		-0,03 (-0,09; 0,04)	NIE
	Polipy	0		0		0 (-0,04; 0,04)	nd.
13 tyg.	Endometrium bez złośliwych zmian i przerostu	62 (80,5)	77	31 (81,6)	38	-0,01 (-0,16; 0,14)	NIE
	Przerost endometrium	0		0		0 (-0,04; 0,04)	nd.
	Polipy	1 (1,3) <sup>4</sup>		0		0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
38 tyg.	Endometrium bez złośliwych zmian i przerostu	60 (77,9)	77	29 (76,3)	38	0,02 (-0,15; 0,18)	NIE
	Przerost endometrium	0		1 (2,6) <sup>3</sup>		-0,03 (-0,09; 0,04)	NIE
	Polipy	1 (1,3) <sup>4</sup>		0		0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
<b>Niefizjologiczne zmiany endometrium (PAEC)</b>							
<b>Chore, u których nie wykonano histerektomii lub ablacji endometrium</b>							
badanie skriningowe	Zmiany w opinii 1 patologa	11 (14,3)	77	7 (18,4)	38	-0,04 (-0,19; 0,1)	NIE
	Zmiany w opinii 2 patologów	5 (6,5)		0		0,06 (0; 0,13)	NIE
	Zmiany w opinii 3 patologów	0		0		0 (-0,04; 0,04)	nd.
13 tyg. <sup>6</sup>	Zmiany w opinii 1 patologa	11 (14,3)	77	9 (23,7)	38	-0,09 (-0,25; 0,06)	NIE
	Zmiany w opinii 2 patologów	14 (18,2)		3 (7,9)		0,1 (-0,02; 0,22)	NIE

OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		RD* (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N		
	Zmiany w opinii 3 patologów	32 (41,6)		0		0,42 (0,3; 0,53)	TAK
38 tyg.	Zmiany w opinii 1 patologa	12 (15,6)		4 (10,5)		0,05 (-0,08; 0,18)	NIE
	Zmiany w opinii 2 patologów	5 (6,5)		1 (2,6)		0,04 (-0,04; 0,11)	NIE
	Zmiany w opinii 3 patologów	1 (1,3)		0		0,01 (-0,03; 0,06)	NIE

\* Obliczenia własne Agencji.

PAEC – ang. *progesteron receptor modulators associated endometrial changes*

<sup>1</sup> Podgrupa kobiet, u których nie wykonano histerektomii lub miomektomii liczyła 60 pacjentek w ramieniu UPA oraz 30 pacjentek w grupie placebo (NPCH). W kolejnych etapach badania brakuje wyników dla części z nich, stąd niższe wartości N. Wartości procentowe odnoszą się do chorych, u których nie wykonano histerektomii lub miomektomii, bez względu na dostępność wyników.

<sup>2</sup> Pobrane od pacjentek wycinki endometrium były poddawane badaniu przez 3 niezależnych patologów, zaślepionych pod względem przyjmowanego przez chore leczenia, kolejności wizyty i ocenie pozostałych. Podczas badania skringowego uzyskano 88 odpowiednich wycinków w grupie UPA oraz 48 w NPCH. Podczas badania w 13 tyg., otrzymano 78 odpowiednich wycinków w grupie UPA oraz 39 w NPCH. Przedstawione w tabeli dane stanowią konsensus opinii 3 patologów. Wycinki uznawano za odpowiednie, jeżeli chociaż jeden patolog wskazał je jako takie. Przedstawione wyniki odpowiadają opinii wydanej przez co najmniej 2 patologów, spośród tych, którzy uznali wycinek za odpowiedni. W innym wypadku, podawano wyn k, który odpowiadał wynikowi najgroźniejszemu pod względem zdrowotnym. Wartości procentowe stanowią odniesienie do populacji ogólnej.

<sup>3</sup> Złożony, atypowy przerost endometrium.

<sup>4</sup> Polip o charakterze łagodnym.

<sup>5</sup> Jak w punkcie 2. Odpowiednie wycinki uzyskano w liczbie 72, 62, 60 w grupie UPA oraz 38, 31, 30 w NPCH, odpowiednio w badaniu skringowym, 13 i 38 tyg. Wartości procentowe obliczono na podstawie liczebności omawianej podgrupy.

<sup>6</sup> Wg publikacji Donnez 2012a niefizjologiczne zmiany w endometrium podczas badania w 13 tyg. odnaleziono u 62% pacjentek w grupie UPA i 6% w grupie NPCH.

Poziomy transaminaz, głównie ALT i AST były delikatnie podwyższone o średnio 5% we wszystkich grupach uczestniczących w badaniu. Rozkład pacjentek z wysokimi wynikami był podobny w analizowanych grupach. Podwyższonym wynikiom nie towarzyszyły żadne zmiany innych parametrów biochemicznych, w tym poziomu bilirubiny.

Analitycy Agencji zrezygnowali z przedstawiania wyników dotyczących obecności cyst jajników u pacjentek, ocenianej w momencie badania skringowego oraz w 13 i 17 tyg., ze względu na niejasny opis wyników. Wg wnioskodawcy nie wykazano istotnie statystycznych różnic dla tego punktu końcowego, a przyjęte w AKL wartości stanowią interpretację opisu zawartego w publikacji EMA 2011 świadcząca na niekorzyść ocenianej interwencji.

Ponadto, wg Donnez 2012a, częstość występowania uderzeń gorąca była poniżej 3% w każdej z ocenianych grup. Natomiast w publikacji EMA 2011 znajduje się informacja o 3 przypadkach wzrostu wagi lub otyłości wśród kobiet poddanych leczeniu octanem uliprystalu, jednak odnosi się ona do wszystkich pacjentek – leczonych UPA w dawce 5 mg, jak również 10 mg.

Wg publikacji Donnez 2012a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentek leczonych octanem uliprystalu (5 mg i 10 mg) był ból głowy oraz ból, tkliwość i dyskomfort piersi. Jednak częstość występowania tych zdarzeń w grupach badanych nie była znacząco wyższa niż w grupie placebo.

Wg publikacji EMA 2011 co najmniej 1 TEAE związane z badanym lekiem zostało zgłoszone przez ok. 18,9 – 22,4% pacjentek w grupach leczonych UPA (5 i 10 mg/doba) oraz 8,3% pacjentek w grupie placebo.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie ocenianej interwencji.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane zawarte w ChPL produktu leczniczego Esmya, opracowaniu EMA – EPAR 2015, dokumentu CHMP 2011 przygotowanego przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi EMA (CHMP – ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) oraz dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

#### ChPL

Lek może zostać przepisany jedynie po dokładnym postawieniu diagnozy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę. W trakcie przyjmowania leku, nie zaleca się stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen, domacicznych wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen ani złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych. Zalecane środki, to niehormonalna antykoncepcja. U pacjentek leczonych octanem uliprystalu można zaobserwować zmiany w obrazie histologicznym endometrium, które są odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Ponadto może wystąpić odwracalne zwiększenie grubości endometrium. W przypadku przerostu endometrium (bez nietypowości) zalecane jest monitorowanie wg zwykłej praktyki klinicznej (np. badanie kontrolne 3 miesiące później). W przypadku odbiegającego od normy przerostu endometrium, należy przeprowadzić badania i leczenie zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. Jeśli wzrost grubości endometrium utrzymuje się powyżej 3 miesięcy po zakończeniu cykli leczenia i/lub występują zmiany w profilu krwawień, należy wykluczyć inne choroby podstawowe, w tym nowotwór endometrium.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Esmya podaje, że bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występującymi działaniami niepożądanymi był brak miesiączki oraz wzrost grubości endometrium (określony jako odwracalny). Częstym ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działaniem niepożądanym były uderzenia gorąca, które określane są też w tym samym dokumencie jako najczęstsze działanie niepożądane. Ponadto jako częste podawane są: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle brzucha, nudności, trądzik, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle w obrębie miednicy, torbiel jajnika, tkliwość/ból piersi, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała.

#### EPAR 2015

Najczęstsze działania niepożądane wskazane w publikacji EPAR pokrywają się z tymi, które zostały wymienione w ChPL Esmya. Najważniejsze ograniczenia stosowania leku, to: ciąża, karmienie piersią, krwawienie z dróg rodnych z przyczyn niewyjaśnionych lub innych niż mięśniaki macicy, nowotwór złośliwy macicy, szyjki macicy, jajnika, gruczołu piersiowego.

#### CHMP 2011 (EMA 2011)

Wg rekomendacji CHMP, wydanej na podstawie analizy dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu, stosunek ryzyka do korzyści leczenia preparatem Esmya jest pozytywny w zakresie leczenia przedoperacyjnego dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi do silnych objawami mięśniaków macicy. Czas trwania leczenia jest ograniczony do 3 miesięcy. W oparciu o dane pochodzące z 2 badań III fazy, przeprowadzone na grupie pacjentek z mięśniakami macicy, leczonymi przez okres 3 miesięcy, jako bardzo częste reakcje niepożądane wymieniane są: brak miesiączki, zwiększenie grubości endometrium oraz uderzenia gorąca. Natomiast częste reakcje niepożądane to: zaburzenia emocjonalne, ból głowy, zawroty głowy, ból brzucha, nudności, trądzik, nadmierne pocenie się, ból mięśniowo-szkieletowy, krwawienie z macicy, cysty jajników, tkliwość/ból piersi, ból miednicy, obrzęk, zmęczenie, podwyższony poziom cholesterolu we krwi.

#### Baza ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)

Zgodnie z odnalezionymi 23 września 2016r. informacjami, do sierpnia 2016 r. zgłoszono 387 podejrzewanych działań niepożądanych leku Esmya. Analizując poniższe dane należy pamiętać, że baza ADRR zawiera informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu leku, ale które nie

muszą być związane z jego przyjmowaniem lub wywołane przez jego działanie. Najczęściej zgłaszano (w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń, podano te, które zostały zgłoszone w  $\geq 10$  przypadkach):

- zaburzenia związane z układem rozrodczym i piersiami (łącznie 129 przypadków): krwawienie z macicy (48), brak miesiączki (21), wzrost grubości endometrium (17), krwotok miesięczkowy (15), krwawienie z pochwy (14), przerost endometrium (10), krwotok maciczny (10);
- nowotwory łagodne i złośliwe oraz nieokreślone (107 przypadków): mięśniak gładkokomórkowy macicy (40), wykluczenie mięśniaka macicy (14), mięsak macicy (11);
- urazy, zatrucia i komplikacje związane z procedurą (87): przypadki celowego podania produktu (13), komplikacje związane z procedurą (12);
- zaburzenia o charakterze ogólnym oraz związane z drogą podania (85): brak skuteczności leku (17), ból (15), zmęczenie (10);
- zaburzenia naczyniowe (50): krwawienie (17);
- zaburzenia układu nerwowego (45): ból głowy (19), zawroty głowy (14);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (40): ból w podbrzuszu: (10), ból brzucha (4).

#### FDA i URPL

Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu baz medycznych, dokonanego przez wnioskodawcę, zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne dotyczące ocenianej technologii. Kryteria włączenia badań w przeglądzie Kalampokas 2015 były jednak szersze niż zastosowane przez wnioskodawcę, w związku z czym, 2 z 4 włączonych badań dotyczą stosowania wyższych dawek octanu uliprystalu. Ponadto przegląd obejmuje badanie PEARL I, opisane przez wnioskodawcę oraz badanie PEARL II, które porównuje skuteczność octanu uliprystalu i octanu leuprolidu w leczeniu objawowych mięśniaków macicy. Drugi z włączonych przeglądów, CADTH 2013, opracowany przez kanadyjską agencję HTA (CADTH – ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) ogranicza się jedynie do badań oceniających octan uliprystalu w dawce 5 mg i obejmuje badania PEARL I i PEARL II. Wg przeglądu CADTH, jako najważniejsze punkty końcowe, z uwagi na oceniany problem zdrowotny, powinny być traktowane: jakość życia i kontrola objawów. Autorzy publikacji podają, że w zakresie tych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami oprócz korzystniejszych na rzecz grupy leczonej octanem uliprystalu wyników kwestionariusza pomiaru dyskomfortu związanego z mięśniakami macicy w badaniu PEARL I. Zwracają jednak uwagę, że wykorzystany kwestionariusz nie był zwalidowany w trakcie przeprowadzania badania. W raporcie wydanym przez CADTH znajduje się również zastrzeżenie co do słuszności zastosowania kwestionariusza PBAC do oceny krwawienia w badaniu PEARL I, ze względu na fakt, że jest on słabo skorelowany z utratą krwi podczas menstruacji w przypadku obfitych krwawień. Biorąc pod uwagę fakt, że pacjentki biorące udział w badaniu doświadczały obfitych krwawień menstruacyjnych, krwotok miesięczkowy odpowiada w ich przypadku dużo wyższym wartościom niż przyjęte progi punktowe w kwestionariuszu PBAC. W związku z tym ocena utraty krwi na bazie wyników kwestionariusza PBAC, obciążona jest pewną dozą niepewności.

Zarówno opracowania wtórne, jak i AKL wnioskodawcy z 2014 r., dotycząca tej samej interwencji w podobnym wskazaniu, zawierały porównanie skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu z analogiem GnRH – octanem leuprolidu. Ze względu na fakt, że analogi GnRH nie są refundowane w Polsce w leczeniu przedoperacyjnym kobiet z objawowymi mięśniakami macicy i jak podają eksperci ankietowani przez wnioskodawcę, nie są powszechnie stosowane w omawianym wskazaniu, odstępianie od tego porównania przez wnioskodawcę w obecnej analizie wydaje się słuszne. Jednak wątpliwości Agencji budzi fakt, że wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują podawanie analogów GnRH jako możliwą praktykę stosowaną w celu zmniejszenia objętości macicy i mięśniaków oraz kontroli krwawienia przed operacją u pacjentek, u których macica jest powiększona lub zniekształcona, a także odnoszą się do dowodów naukowych na wpływ terapii analogami GnRH na wybór mniej inwazyjnej operacji. Natomiast w obydwu rekomendacjach podających octan uliprystalu jako możliwą terapię, podkreśla się jego przewagę nad analogami GnRH odnośnie wywoływanych działań niepożądanych – są one rzadsze i mniej uciążliwe, ponieważ octan uliprystalu nie wywołuje hipostrogenizmu. Odnaleziona przez analityków Agencji publikacja Prescrire podaje, że nie ma dowodów aby któryś ze stosowanych leków: octan uliprystalu, mifepriston, kwas traneksamowy, a także domaciczny system uwalniający levonorgestrel, miały wpływ na wybór typu i przebieg operacji usunięcia mięśniaków. Konstrukcja badania PEARL I również nie pozwala na potwierdzenie tej tezy.

W nawiązaniu do istotnych ograniczeń badań wykorzystanych w AKL, należy podkreślić, że żadnego z wykorzystanych badań, nie zaprojektowano w celu oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, a ocenę



jakości życia przeprowadzono na bazie niezwalidowanego kwestionariusza pomiaru dyskomfortu wiążącego się z obecnością mięśniaków macicy. Chociaż wg publikacji EMA 2011 cel badania przewidywał ocenę wpływu badanej technologii na zmianę typu operacji na mniej inwazyjną i całkowitą rezygnację z zabiegu, nie znalazło to odzwierciedlenia w żadnym z założonych punktów końcowych.

Analitycy chcieliby jeszcze raz wskazać na niejasne określenie liczebności grup w obrębie których analizowane są wyniki badania PEARL I oraz analizę danych w niezaplanowanych podgrupach pacjentek. Odnośnie badania obserwacyjnego wykorzystanego w AKL należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca, przyjął, że obie grupy analizowane w badaniu Simone 2016 były poddane obserwacji przez okres 13 tyg. W rzeczywistości publikacja Simone 2016 nie dostarcza informacji na temat długości oczekiwania na operację pacjentek, które nie zdecydowały się na terapię octanem uliprystalu, natomiast określa, że zabieg przeprowadzono we wczesnej fazie pęcherzykowej, a chęć natychmiastowego poddania się operacji, wymieniana jako jeden z powodów odmowy leczenia sugeruje, że operacje te były przeprowadzane w krótszym czasie od momentu podjęcia decyzji niż w przypadku pacjentek stosujących UPA. Wg analityków Agencji ograniczeniem badania Simone 2016 jest brak informacji o czasie oczekiwania na operację przez pacjentki, które nie otrzymywały leczenia przedoperacyjnego, jak również duże prawdopodobieństwo, że kobiety przechodziły tę operację wcześniej niż po 3 miesiącach od daty skierowania na zabieg, ponieważ wg opinii ekspertów, przedstawionych w AKL, okres 3 miesiące stanowi średni czas oczekiwania na taki zabieg w Polsce.

W ramach analizy bezpieczeństwa stosowania leku Esmya, należy zwrócić uwagę na jedno z częściej wymienianych działań niepożądanych w bazie ADRR (48 na 387 zgłoszeń) w postaci krwawień z macicy, które wg wyników badania PEARL I nie występowały w trakcie trwania leczenia, a zgłoszono jedynie 1 przypadek takiego krwawienia w grupie UPA, do którego doszło w ciągu 4 tyg. od zakończenia terapii.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel

Cel analizy stanowi określenie opłacalności stosowania w Polsce octanu uliprystalu (Esmya) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w cyklu leczenia trwającym do trzech miesięcy.

##### Interwencje

- Esmya (octan uliprystalu)
- naturalny przebieg choroby (NPCh)

##### Perspektywy

- NFZ
- wspólna (NFZ + pacjent)

##### Technika analityczna

- analiza kosztów-konsekwencji
- analiza kosztów-użyteczności (CUA)

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa przygotowanego w programie MS Excel. Przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 miesiąc, z wyjątkiem pierwszego cyklu, trwającego 5 tygodni. Przebieg modelu podzielono na trzy fazy: przedoperacyjną, operacyjną i pooperacyjną. W fazie przedoperacyjnej, obejmującej 3 początkowe cykle, wyróżniono 2 stany:

- brak krwawienia/łagodne krwawienie (definiowane jako wynik PBAC  $\leq 75$ );
- ciężkie krwawienie (stan początkowy).

W 4. cyklu pacjenci przechodzą do trwającej 1 cykl fazy operacyjnej. Wyróżnione w tej fazie stany odpowiadają typom operacji, jakim mogą zostać poddane pacjentki:

- miomektomia
  - brzuszna;
  - laparoskopowa;
  - pochwowa;
- histerektomia
  - brzuszna;
  - laparoskopowa;
  - pochwowa;
- embolizacja tętnic macicznych.

Następnie pacjenci przechodzą do fazy pooperacyjnej ze stanami:

- brak krwawienia/łagodne krwawienie (trafiają do niego wszyscy pacjenci po miomektomii);

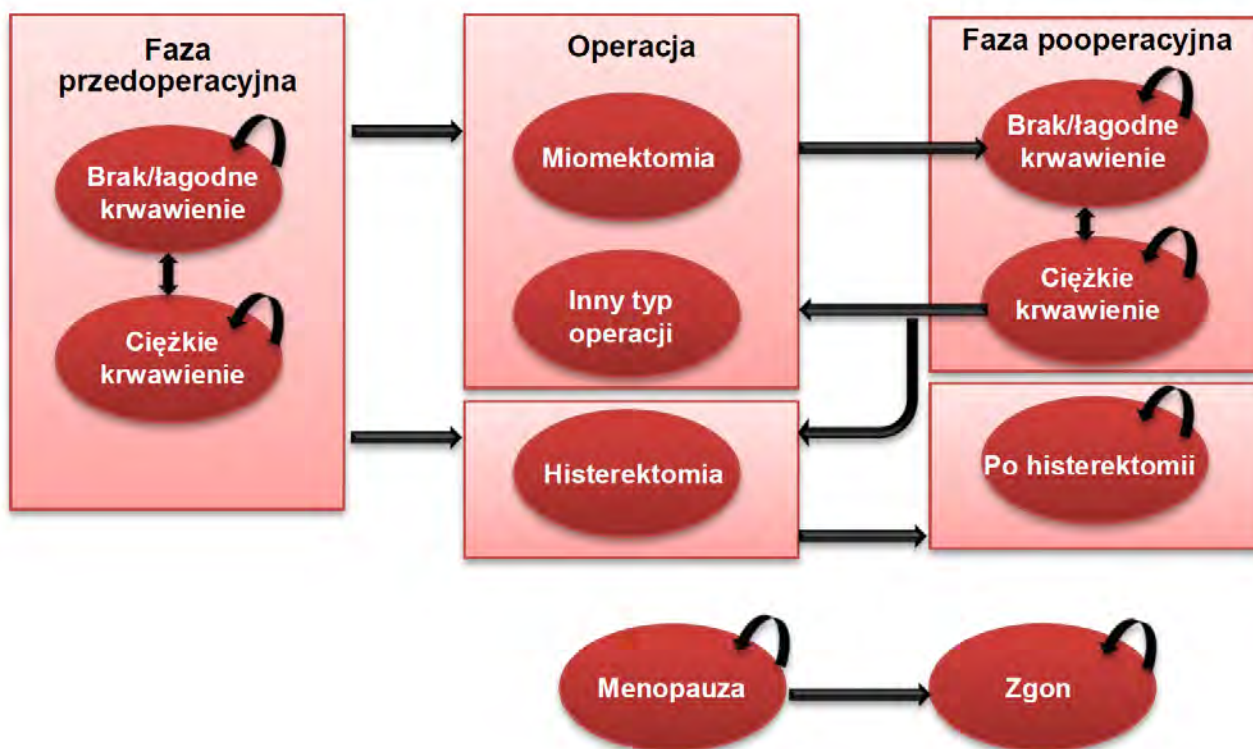
- ciężkie krwawienie;
- po histerektomii (trafiają do niego wszyscy pacjenci po zabiegu histerektomii).

Pacjenci, którzy w fazie pooperacyjnej trafią do stanu ciężkie krwawienie zostają ponownie zakwalifikowani do operacji i trafiają na 3 cykle do stanów analogicznych do tych, które występują w początkowej fazie przedoperacyjnej, następnie zaś ponownie trafiają do fazy operacyjnej. Przyjęto, że u pacjentów zakwalifikowanych do ponownej operacji nie jest stosowane leczenie przedoperacyjne (tj. preparat Esmya).

Ponadto w każdej fazie pacjenci mogą trafić do stanów:

- menopauza;
- zgon (stan pochłaniający).

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 30]

Przyjęto horyzont czasowy do wystąpienia menopauzy, co oznacza, że przebieg modelu kończy się w momencie, kiedy wszyscy pacjenci znajdują się stanach menopauza lub zgon (następuje to po 43 latach trwania modelu).

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Przyjęto, iż początkowy wiek kohorty wynosi 41,2 lata, co odpowiada średniemu wiekowi pacjentek w grupie octanu uliprystalu w badaniu PEARL I.

#### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące redukcji krwawienia przy zastosowaniu preparatu Esmya oraz braku leczenia, a tym samym prawdopodobieństwa przejść między stanami fazy przedoperacyjnej, pochodzą z badania PEARL I (jako skuteczność braku leczenia przyjęto skuteczność placebo w tym badaniu).

Skuteczność preparatu Esmya w zakresie zmiany operacji na mniej inwazyjną przyjęto na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Zgodnie z ankietą wnioskodawcy w wyniku stosowania preparatu Esmya zmiana kwalifikacji z histerektomii na miomektomię byłaby możliwa - u 45,50% pacjentek, wykonanie mniej inwazyjnej miomektomii – u 53,18% pacjentek, a zmiana laparotomii na laparoskopię – u 46,36% pacjentek.

Dla zabiegu histerektomii przyjęto 100% skuteczność w zakresie wyleczenia mięśniaków macicy. Natomiast w przypadku zabiegu miomektomii uwzględniono możliwość wystąpienia konieczności wykonania ponownej operacji. Miesięczne ryzyko ponownej kwalifikacji do operacji wyznaczono na podstawie publikacji Scheurig-Muenkler 2013 na poziomie 0,221%.

Ryzyko zgonu z powodu operacji przyjęto na podstawie publikacji Zowall 2014 (wnioskodawca wskazał, iż publikacja pochodzi z 2014 r., jednak w załączonych źródłach odnaleziono jedynie publikację z 2008 r.). Wynosi ono 0,038% dla zabiegu histerektomii i 0,000% dla miomektomii. Prawdopodobieństwo to dodawane jest do prawdopodobieństwa zgonu właściwego dla populacji ogólnej.

### **Inne prawdopodobieństwa przejść**

#### Zgon

W każdym cyklu pacjentki narażone są na ryzyko zgonu zgodne z jego prawdopodobieństwem w populacji ogólnej kobiet w Polsce w danej grupie wiekowej wyznaczonym przez GUS.

#### Menopauza

Zależne od wieku prawdopodobieństwo wystąpienia menopauzy określono przy wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera dla tego zdarzenia z publikacji Dratva 2009 (dotyczącej populacji europejskiej) do 53,4. roku życia. Odcinek krzywej między 50. a 53,4. rokiem życia ekstrapolowano za pomocą regresji liniowej metodą najmniejszych kwadratów w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa wystąpienia menopauzy dla pozostałych lat życia pacjentek w modelu.

#### Rozkład operacji

W grupie NPCh rozkład pacjentów między zabiegami miomektomii i histerektomii przyjęto na podstawie udziałów tych zabiegów wg statystyk JGP, natomiast rozkład między poszczególnymi typami obu zabiegów przyjęto na podstawie ankiety wśród ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej. W ankiecie tej wskazano rozkład zabiegów w zależności od nasilenia krwawienia, natomiast w analizie wnioskodawcy przyjęto średnią arytmetyczną tych odsetków nie uwzględniającą nasilenia krwawienia. Uzyskano następujący rozkład operacji:

- brzuszna histerektomia – 37%;
- laparoskopowa histerektomia – 37%;
- pochwowa histerektomia – 0%;
- brzuszna miomektomia – 18%;
- laparoskopowa miomektomia – 8%;
- pochwowa miomektomia – 0%;
- embolizacja tętnic macicznych – 0%.

W ramieniu Esmya uwzględniono powyższy rozkład, a także wskazane przez ekspertów odsetki pacjentów zmieniających zabieg z histerektomii na miomektomię, a następnie na mniej inwazyjny rodzaj zabiegu w obrębie obu tych typów.

### **Uwzględnione koszty**

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, które stanowią koszty różniące, tj.: koszty preparatu Esmya, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, operacji oraz powikłań po operacji.

Koszt preparatu Esmya oszacowano na podstawie jego wnioskowanej ceny zbytu netto przy założeniu odpłatności ryczałtowej i kwalifikacji do nowej grupy limitowej.

Częstość procedur przeprowadzanych przed i po operacji (porad ginekologicznych z i bez USG oraz transfuzji krwi) oraz odsetki pacjentów, u których są one stosowane w zależności od nasilenia krwawienia, przyjęto na podstawie ustaleń ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej; szczegółowe dane liczbowe znajdują się w tabeli 5. na str. 22–23 AE wnioskodawcy. Wycenę punktową świadczeń oparto na zarządzeniu Prezesa NFZ, natomiast wartość punktu ustalono na podstawie Informatora o umowach NFZ, wybierając po 3 ośrodki z 3 województw.

Koszt operacji przyjęto na podstawie statystyk JGP i wynosi on 2346,38 zł dla miomektomii oraz 3630,69 zł dla histerektomii.

Częstość występowania poszczególnych typów powikłań po zabiegu histerektomii przyjęto na podstawie publikacji Brummer 2011, przedstawiającej dane z prospektywnego badania przeprowadzonego w Finlandii i

uwzględniającego 5297 zabiegów, natomiast powikłania po miomektomii określono zgodnie z opinią ekspertów z Europy-Środkowo Wschodniej. Wycenę leczenia powikłań określono na podstawie statystyk JGP; szczegółowe dane liczbowe znajdują się w tabelach 14. i 15. na str. 27–28 AE wnioskodawcy.

### Użyteczności stanów zdrowia

#### Faza przedoperacyjna

Użyteczności stanów zdrowia w fazie przedoperacyjnej przyjęto na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Nagy 2014, której autorzy uzyskali je poprzez zmapowanie wyników kwestionariusza UFS-QOL uzyskanych u pacjentów w badaniu PEARL II (porównującym octan uliprystalu z leuproreliną) do wartości indeksu EQ-5D. Wartości użyteczności wyniosły odpowiednio 0,830 i 0,718 dla stanów brak/łagodne krwawienie i ciężkie krwawienie.

#### Faza operacyjna

Użyteczności dla poszczególnych rodzajów histerektomii przyjęto na podstawie publikacji Sculpher 2004; uzyskano je przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D. Ich wartości wynoszą:

- 0,833 dla histerektomii brzusznej;
- 0,854 dla histerektomii laparoskopowej;
- 0,852 dla histerektomii pochwowej.

Ze względu na brak odpowiednich danych, dla zabiegów miomektomii przyjęto identyczne wartości użyteczności jak dla histerektomii.

Powyższe wartości zostały przemnożone przez zależne od wieku wartości użyteczności uzyskane w populacji ogólnej Polski (przedstawione w publikacji Golicki 2015) w celu zróżnicowania użyteczności ze względu na wiek pacjentki w momencie operacji.

#### Faza pooperacyjna i menopauza

Użyteczność stanu zdrowia pacjentów w stanie brak/łagodne krwawienie jest tożsama z zależną od wieku wartością użyteczności w populacji ogólnej. Natomiast po wystąpieniu ciężkiego krwawienia i kwalifikacji do ponownej operacji przyjęto wartości użyteczności dla stanów brak/łagodne krwawienie oraz ciężkie krwawienie takie same jak w fazie przedoperacyjnej.

W stanach po histerektomii i menopauza u kobiet do 49. roku życia uwzględniono obniżenie użyteczności związane z przedwczesną utratą płodności na podstawie badania Trent 2011, w którym pomiarów użyteczności dokonywano przez bezpośrednie zastosowanie metody handlowania czasem w grupach nastolatków oraz rodziców. W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił wartość użyteczności uzyskaną w grupie rodziców (0,91) przemnożoną przez zależną od wieku wartość użyteczności w populacji ogólnej kobiet. Po osiągnięciu wieku 50 lat, w stanach tych uwzględniono wartości użyteczności z populacji ogólnej.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	Esmya	NPCh	Esmya	NPCh
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	1699,64		1552,10	
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,200		0,200	

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
Parametr	Esmya	NPCh	Esmya	NPCh
ICUR [zł/QALY]	8499,99		7762,16	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Esmya zamiast braku leczenia prowadzi do większych efektów zdrowotnych przy wyższych kosztach dla płatnika publicznego. Oszacowany ICUR wyniósł 8499,99 zł/QALY bez RSS i 7762,16 zł/QALY z RSS. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
Parametr	Esmya	NPCh	Esmya	NPCh
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	1709,08		1561,55	
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,200		0,200	
ICUR [zł/QALY]	8547,21		7809,38	

Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego i również wskazują na większe efekty zdrowotne i większe koszty związane z zastosowaniem preparatu Esmya.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 7475,17 zł bez RSS i 7518,72 zł z RSS z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (zł).

W związku z wykazaniem przewagi octanu uliprystalu nad placebo w pierwszorzędowych punktach końcowych randomizowanego badania PEARL I w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości (jedno- lub wielokierunkową) dla następujących parametrów:

- stopy dyskontowej (5%/5%, 0%/0%, 0%/5% dla wyników zdrowotnych i kosztów);
- średniego wieku chorej (wartości min. i maks.);
- kosztów: transfuzji krwi, leczenia infekcji, leczenia uszkodzenia narządów, krwawienia pooperacyjnego, leczenia niedrożności jelit (wartości min. i maks.);
- wyjściowego udziału operacji (jednakowy udział wszystkich typów operacji);
- horyzontu czasowego (10 lat, 20 lat);
- rozkładu pacjentów przy ponownej operacji (wszyscy pacjenci kwalifikowani do histerektomii);
- czasu do operacji przy ponownym wystąpieniu krwawienia (1 miesiąc lub 5 miesięcy);
- wartości PBAC powyżej której uznawano krwawienie za ciężkie ( $\geq 100$ );

<sup>5</sup> 125 955 zł

- jakości życia: w populacji generalnej (na podstawie Golicki 2010), związanej z nasileniem krwawień (na podstawie Tsoi 2015), obniżki związanej z niepłodnością (na podstawie Smith 2008);
- odsetka zmiany kwalifikacji z histerektomii na miomektomię (wartości min. i maks.);
- odsetek zmiany kwalifikacji na mniej inwazyjną miomektomii (wartości min. i maks.);
- odsetek zmiany kwalifikacji z laparotomii na laparoskopię (wartości min. i maks.).

Testowano również wariant braku różnic między interwencjami w rozkładzie operacji.

Do największej zmiany wartości ICUR prowadzi przyjęcie braku różnic w rozkładzie operacji między Esmya a brakiem leczenia. Wartość ICUR wynosi w takim wypadku 137 561 zł/QALY bez RSS i 126 876 zł/QALY z RSS z perspektywy NFZ oraz 138 245 zł/QALY i 127 560 zł/QALY z RSS z perspektywy wspólnej; we wszystkich przypadkach jest ona wyższa niż ustawowy próg opłacalności. Cena progowa bez RSS wynosi 503,29 zł, natomiast z RSS wynosi 546,29 zł, a zatem jest ona niższa niż cena wnioskowana.

Zdaniem analityków Agencji w analizie wrażliwości uwzględniono najważniejsze parametry modelu. Ograniczenie analizy wrażliwości stanowi brak przeprowadzenia analizy probabilistycznej, mimo iż model centralny, który autorzy analizy wnioskodawcy przystosowali do warunków polskich, zawierał taką funkcjonalność.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Technologię wnioskowaną porównano z leczeniem objawowym ze względu na brak innych refundowanych technologii w ocenianym wskazaniu i niski stopień użycia technologii nier refundowanych (patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w analizie klinicznej wykazano przewagę wnioskowanej technologii w zakresie redukcji krwawienia i objętości mięśniaków macicy. Nie wykazano natomiast przewagi w zakresie zmiany operacji na mniej inwazyjną, co stanowi jeden z kluczowych parametrów skuteczności w analizie ekonomicznej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3% dla efektów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę deterministyczną (jedno- i wielokierunkową).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Użyteczności

W analizie wnioskodawcy dla niepłodnych kobiet w grupie wiekowej 40–49 lat użyteczność wyznaczono mnożąc wartość użyteczności z populacji ogólnej kobiet w tej grupie wiekowej przez wartość użyteczności dla niepłodności u kobiet uzyskaną w badaniu Trent 2011. Należy jednak zauważyć, że taki sposób wyznaczenia użyteczności może przeszacowywać spadek jakości życia związany z niepłodnością w analizowanej populacji. W Trent 2011 użyteczność uzyskano prosząc uczestników o rozważenie scenariusza, w którym niepłodność dotyczy kobiety w wieku 25 lat, w związku z czym może ona nie odpowiadać użyteczności związanej z tym stanem u kobiet po 40. roku życia (tj. utrata użyteczności u kobiet po 40. roku życia jest prawdopodobnie mniejsza). Ponadto zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Velde 2002 niepłodność zwykle występuje u kobiet wcześniej niż menopauza i jej mediana zostaje osiągnięta już ok. 41. roku życia, co odpowiada wiekowi kobiet na początku analizy. W związku z tym można przypuszczać, że utrata użyteczności związana z niepłodnością jest w dużym stopniu odnotowywana w pomiarach użyteczności w populacji ogólnej kobiet w tym wieku, a tym samym mnożenie przez siebie obu użyteczności stanowi dla dużego odsetka kohorty formę „podwójnego liczenia” utraty użyteczności związanej z niepłodnością.

Wątpliwości odnośnie założeń dotyczących utraty użyteczności po histerektomii mają także oparcie w wynikach nierandomizowanego badania Spies 2010, w którym porównywano embolizację tętnicy macicznej, miomektomię i histerektomię w leczeniu mięśniaków macicy u kobiet w wieku 30–50 lat. Badacze oceniali jakość życia pacjentek w skalach Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QOL) i Short Form-36 (SF-36) przed zabiegiem i 12 miesięcy po nim. W pomiarze wyjściowym wyniki grup histerektomii (n = 95) i miomektomii (n = 55) były zbliżone. Rok po operacji ocena jakości życia w UFS-QOL była istotnie statystycznie wyższa w grupie histerektomii w porównaniu z grupą miomektomii (p < 0,01 dla wyniku ogólnego), zaś w SF-36 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w żadnej kategorii ani domenie. Grupę po operacji histerektomii porównano także z grupą kontrolną kobiet bez mięśniaków macicy (n = 89) pod względem wyników UFS-QOL. Mimo różnic w niektórych kategoriach (zarówno na korzyść, jak i na niekorzyść grupy histerektomii), nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w całościowym wyniku kwestionariusza (p = 0,43).

W związku z powyższymi uwagami zdaniem analityków Agencji niepewnym jest, czy nawet jeśli zostanie osiągnięty zakładany odsetek zmian operacji z histerektomii na miomektomię, przełoży się to w znaczącym stopniu na jakość życia pacjentek w analizowanej populacji.

#### Wykonanie operacji

Wnioskodawca przyjął, iż u wszystkich pacjentek leczonych UPA lub objawowo zostanie wykonana operacja usunięcia mięśniaków macicy. Zgodnie z wynikami badania PEARL I oraz informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych nie jest to jednak założenie realistyczne – część pacjentek rezygnuje z operacji (odsetek ten, zgodnie z rozkładem przedstawionym w raporcie technicznym dołączonym do modelu centralnego, był nieco większy w grupie leczonej objawowo w badaniu PEARL I), co bezpośrednio powinno wiązać się z mniejszymi kosztami, natomiast związane z tym długookresowe koszty i wyniki zdrowotne są niejasne.

#### Przebieg operacji

Wnioskodawca przytacza w analizie wyniki badania obserwacyjnego Simone 2016, wskazujące, iż terapia UPA w porównaniu z natychmiastową miomektomią wiąże się z większą szansą całkowitej resekcji mięśniaków, jednak efekt ten nie został uwzględniony w modelu.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Kluczowy parametr modelu, jakim jest odsetek pacjentek zmieniających operację z histerektomii na miomektomię w ramieniu Esmya, a także odsetki pacjentek zmieniających zabieg miomektomii na mniej inwazyjny, opierają się w całości na opiniach ekspertów. Tymczasem w badaniu PEARL I nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany operacji pomiędzy ramionami UPA i placebo (nieznacznie większy odsetek pacjentek zmieniła



operację w grupie placebo). Choć badanie nie zostało zaprojektowane pod kątem oceny tego punktu końcowego, stanowi ono źródło danych o zdecydowanie wyższej wiarygodności niż opinie ekspertów. Zdaniem wnioskodawcy wiarygodność wyników badania PEARL I dla tego punktu końcowego jest obniżona, ponieważ pacjentki miały możliwość odstąpienia od zaplanowanej operacji, należy jednak zauważyć, że odpowiada to warunkom rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez analizę poprawności generowanych wyników przy wprowadzaniu każdej zmiennej, a także przez wprowadzanie wartości skrajnych. W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W toku weryfikacji modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w obliczeniach miesięcznego prawdopodobieństwa konieczności przeprowadzenia kolejnej operacji. Wnioskodawca przekształcił 10-letnie prawdopodobieństwo z publikacji Scheuring-Munkler 2013 na wskaźnik intensywności (ang. *rate*) dla okresu 1 miesiąca, jednak nie dokonał dalszego przekształcenia uzyskanego wskaźnika na prawdopodobieństwo. Ponieważ jednak gdy wartość wskaźnika intensywności jest bardzo mała (jak ma to miejsce w omawianym przypadku), wartość prawdopodobieństwa jest do niej zbliżona, zatem wpływ tego błędu na końcowy wynik analizy jest w minimalny (różnica wartości ICUR wynosi ok. 2 zł w wariancie podstawowym analizy).

Wnioskodawca opisuje też przeprowadzenie walidacji konwergencji (określonej w analizie wnioskodawcy jako walidacja zewnętrzna) poprzez próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których oceniano opłacalność stosowania wnioskowanej technologii. Odnaleziono publikację Nagy 2014, w której przeprowadzono CUA dla warunków węgierskich. W analizie tej otrzymano zbliżone koszty inkrementalne, lecz znacząco wyższy ICUR niż w analizie wnioskodawcy. Autorzy analizy wnioskodawcy wskazują, iż wyniki Nagy 2014 trudno odnieść do wyników uzyskanych przez wnioskodawcę ze względu na różnice metodologiczne obu analiz (10-letni horyzont czasowy i jednakowa stopa dyskontowa dla efektów i kosztów w Nagy 2014).

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Odnaleziono tylko jedną opublikowaną analizę ekonomiczną porównującą preparat Esmya z leczeniem objawowym w leczeniu przedoperacyjnym objawów mięśniaków macicy – Nagy 2014. Oprócz elementów wymienionych przez autorów analizy wnioskodawcy (horyzont czasowy, stopa dyskontowa), analiza ta różniła się od analizy wnioskodawcy pod względem definicji ciężkiego krwawienia (PBAC  $\geq$  225), zaś rozkład operacji zdeterminowany był w niej przez nasilenie krwawienia (autorzy publikacji nie wyjaśnili, skąd pochodzą przyjęte wartości prawdopodobieństwa dla poszczególnych typów operacji). Uzyskano różnicę QALY znacząco niższą niż w analizie wnioskodawcy (0,021 vs 0,200) i wyższy ICUR, odpowiadający po przeliczeniu na złotówki (zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy) 85 177 zł/QALY. Należy zaznaczyć, iż analiza Nagy 2014 była finansowana przez firmę Gedeon Richter.

Zdaniem analityków Agencji analiza podstawowa wnioskodawcy cechuje się bardzo niską wiarygodnością ze względu na źródło danych dotyczących kluczowego efektu interwencji, jakim jest zmiana operacji na mniej inwazyjną, które stanowiły opinie ekspertów. Różnice między interwencjami w tym zakresie nie zostały wykazane w badaniu PEARL I, które pomimo pewnych ograniczeń stanowi najlepsze dostępne źródło danych. W związku z tym należy zwrócić uwagę na wynik analizy wrażliwości przy założeniu braku wpływu interwencji na typ operacji. W wariancie tym uzyskano wartość ICUR ponad 15 razy większą niż w analizie podstawowej (przy różnicy QALY równej 0,014) i nieznacznie przekraczającą ustawowy próg opłacalności. Przy braku różnic w rozkładzie operacji różnice w efektach zdrowotnych między interwencjami ujawniają się wyłącznie w fazie przedoperacyjnej i są związane z poprawą jakości życia pacjentek wynikającą z redukcji krwawienia.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Esmya (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.

##### Perspektywa

NFZ i wspólna

##### Horyzont czasowy

2 lata (marzec 2017– luty 2019)

##### Porównywane scenariusze

###### Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Esmya. Niemniej jednak uwzględnia fakt jego wykorzystania w praktyce klinicznej.

###### Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją leku Esmya w ramach nowo utworzonej grupy limitowej. Założono, iż lek będzie dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

##### Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty różniące scenariusz nowy od istniejącego, tj.: koszty leków, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt operacji i koszt leczenia powikłań związanych z przeprowadzeniem operacji. Koszty wynikające z zastosowanych schematów terapeutycznych przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

##### Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych, zależnych od wielkości populacji docelowej. Sposób obliczania populacji docelowej w wariantach przedstawiono w rozdziale 6.1.2 niniejszej analizy. Koszty monitorowania przed operacją uznano za nieróżniące pomiędzy lekiem Esmya a komparatorem.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Liczebność populacji

Podstawą obliczeń w AWB wnioskodawcy były założenia dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem według kodów ICD-10 oraz poddanych określonemu rodzajowi zabiegów kodów ICD-9.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie statystyk JGP (jednorodne grupy pacjentów) na rok 2015, dotyczące kobiet z rozpoznaniem ICD-10: D25.9 Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nieokreślony, D25.1 Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy, D25.0 Mięśniak gładkokomórkowy podśluzówkowy macicy, u których wykonano operacje z grup: M13 Duże zabiegi górnej części układu rozrodczego i M14 Średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego. Wyboru grup JGP dokonano na podstawie kodów kierunkowych ICD-9. Dla grupy M13 wybrano kody 68.41 Proste wycięcie macicy, 68.391 Nadszyjkowe wycięcie macicy, 68.312 Nadszyjkowe usunięcie macicy w asyście laparoskopowej [LASH] oraz 68.59 Inne wycięcie macicy drogą

pochwową. Dla grupy JGP M14 wybrano kod kierunkowy 68.291 Usunięcie mięśniaka macicy. Na podstawie powyższych kodów ICD-9 wnioskodawca wskazał, iż w grupie M13 przeprowadzono operacje histerektomii, natomiast w grupie M14 miomektomii.

W wariantcie minimalnym populację w grupie M14 stanowi sumaryczna liczba hospitalizacji według kodów ICD-9, natomiast w grupie JGP M13 uwzględniono sumę hospitalizacji pacjentek z kodami ICD-10 D25.9, D25.1 i D25.0, z wyłączeniem pacjentek, u których wykonano histerolaparoskopię leczniczą.

W wariantcie maksymalnym uwzględniono liczbę pacjentek z grupy M13, u których wykonano zabieg o kodzie kierunkowym ICD-9: 68.24 Histerolaparoskopia lecznicza (zabieg może być również przeprowadzany w przypadku rozpoznania mięśniaków macicy). Natomiast w grupie M14 uwzględniono sumaryczną liczbę hospitalizacji według kodów ICD-10 (D25.9, D25.1 i D25.0).

Wariant prawdopodobny stanowi średnią arytmetyczną z wartości minimalnych i maksymalnych.

### Udział w rynku

Udział w rynku leku Esmya został oszacowany na podstawie opinii ekspertów uzyskanych w ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę ankiety (wykluczono odpowiedzi dwóch ekspertów, uznając podane wartości za dane odstające, gdyż wskazali oni wyższy odsetek chorych obecnie stosujących UPA niż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej). Odsetek chorych z populacji docelowej stosujących lek Esmya ustalono na 60,56% w I roku refundacji i 70,56% w II roku refundacji.

### Rozkład operacji

Tabela 27. Rozkład operacji w ramieniu UPA i NPCH

Operacja	Odsetek chorych	
	Esmya	NPCH
Histerektomia	41%	75%
Miomektomia	59%	25%

### Koszty

Tabela 28. Koszty różniące z perspektywy płatnika publicznego w zł

Kategorie kosztowe	UPA	NPCH
<b>Z RSS</b>		
Koszt leku		
Koszt operacji	2 870,62	3 308,28
Koszt leczenia powikłań po operacji	131,80	147,87
Koszt monitorowania po operacji	72,41	64,43
Koszt całkowity		
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leku		
Koszt operacji	2 870,62	3 308,28
Koszt leczenia powikłań po operacji	131,80	147,87
Koszt monitorowania po operacji	72,41	64,43
Koszt całkowity		

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	22 598 (min. 20 813; max. 24 383)	

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2599 (min. 2393; maks. 2804)	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	13 684 (min. 12 603; maks. 14 765)	15 944 (min. 14 685; maks. 17 204)

\*Wnioskodawca ze względu na niewielką różnicę w liczebności populacji w latach 2012-2015 (niewielki trend malejący), przyjął założenie o jej stabilności w kolejnych latach.

Liczebność populacji w której lek Esmya jest obecnie stosowany oszacowano na 2 599 (min. 2393; max. 2804).

### **Komentarz analityków Agencji**

We wniosku z 2014 r. populacja docelowa obejmowała dorosłe kobiety w wieku rozrodczym do 40 r.ż. i wynosiła w 1. roku analizy 4 411 kobiet, natomiast w 2. roku analizy 7 940. Tym samym liczebność wnioskowanej populacji była zdecydowanie mniejsza niż liczebność populacji w obecnie wnioskowanym wskazaniu. Należy przy tym zauważyć, iż obecny wniosek dotyczy kobiet w okresie rozrodczym bez względu na wiek.

**Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz „istniejący”</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	78 399 651 zł	78 399 651 zł	■	■
<b>Scenariusz „nowy”</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	100 084 844 zł	103 474 590 zł	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	21 685 193 zł	25 074 938 zł	■	■

# koszty zostały zaokrąglone do wartości całkowitych

\*obliczenia własne Agencji na podstawie danych wnioskodawcy

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały wzrost kosztów po stronie płatnika w przypadku objęcia refundacją produktu Esmya wynoszący w kolejnych latach 21,69 mln zł i 25,08 mln zł bez RSS oraz ■ z RSS.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca uzasadnił wybór populacji docelowej. Niemniej jednak rzeczywista liczebność populacji może różnić się od założonej przez wnioskodawcę. Oszacowania wnioskodawcy nie są zgodne z opinię części ekspertów Agencji, którzy wskazują na fakt, iż pacjentki po zastosowaniu leczenia farmakologicznego rezygnują z operacji. Należy również zauważyć, iż założenie wnioskodawcy, iż pacjentki ponownie kwalifikowane do operacji nie otrzymują leczenia lekiem Esmya, przy braku klinicznych podstaw do takiego postępowania w praktyce klinicznej byłoby działaniem prowadzącym do powstania nierówności w dostępie do świadczeń i stanowiłoby postępowanie nieetyczne. Problem trudności w oszacowaniu populacji opisano szerzej w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrano horyzont 2-letni zgodny z okresem decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Koszt jednego punktu w oszacowaniach dotyczących kosztu porady ginekologicznej został obliczony na podstawie danych pochodzących jedynie z 9 losowo wybranych ośrodków, co nie pozwala wnioskować na temat reprezentatywności tego kosztu w odniesieniu do wszystkich poradni w Polsce.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży leku Esmya zostały oparte na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Agencja nie wystąpiła do NFZ o dodatkowe dane.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Określona roczna wielkość dostaw leku Esmya w przypadku objęcia refundacją odpowiada założeniom dotyczącym populacji stosującej wnioskowaną technologię w AWB. W AWB przyjęto bowiem, iż podczas miesięcznej terapii każda pacjentka przyjmie 3 opakowania leków (28 szt. w opakowaniu). Należy zauważyć, iż wielkość opakowań nie jest dostosowana do wnioskowanego okresu stosowania leku Esmya, wynoszącego 3 miesiące kalendarzowe.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3 AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oraz analizę wrażliwości uwzględniającą zmiany w odsetku chorych z populacji docelowej stosujących Esmya w I i II roku refundacji, odsetka chorych mających poszczególne powikłania po histerektomii i miomektomii, odsetka chorych oraz częstość badań po miomektomii, w koszcie transfuzji krwi, koszcie leczenia infekcji, uszkodzeń narządów, krwawienia pooperacyjnego, niedrożności jelit.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- Oszacowany w analizie wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów klinicznych odsetek kobiet, u których zostanie przeprowadzona mniej inwazyjna operacja w wyniku leczenia lekiem Esmya, budzi wątpliwości w świetle wyników badania PEARL I, w którym nie wykazano różnic w zakresie wykonywanych zabiegów u pacjentek po terapii lekiem Esmya a placebo.
- W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż wszystkie pacjentki kwalifikujące się do operacji zostaną jej poddane. Jednocześnie konserwatywnie przyjęto, iż liczba pacjentek poddanych operacji w 2016 i w 2017 r. będzie taka sama jak w 2015 r. Należy zauważyć, iż według oszacowań analityków Agencji liczba wykonywanych rocznie operacji ulega stopniowemu zmniejszeniu. Szczegółowo zagadnienie to omówiono w rozdziale 3.3.

Z drugiej jednak strony istnieje ryzyko niedoszacowania liczebności populacji docelowej m.in. ze względu na ryzyko rezygnacji pacjentek z planowanego zabiegu. W odpowiedzi na uwagi Agencji w zakresie niespełniania wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w zakresie oszacowań populacji wnioskodawca zaznaczył, iż *w sytuacji braku alternatywnego leczenia odsetek chorych rezygnujących z operacji należy uznać za pomijalny. Sytuacja jaka miała miejsce w badaniu PEARL I (część chorych nie przystąpiła finalnie do operacji) należy uznać za nie mającą odzwierciedlenia w zakładanej praktyce klinicznej w Polsce po rozpoczęciu refundacji, czyli w sytuacji wydawania recepty na lek jedynie po wyznaczeniu terminu operacji. Ponadto zakładany jest brak ponownej refundacji leku w momencie odstąpienia chorej od operacji z przyczyn innych niż medyczne (kontrola w oparciu o numer PESEL). Dodatkowo w momencie, kiedy znane są już dalsze losy chorych uczestniczących w badaniu PEARL I, które odstępowały od operacji (w krótkim okresie następowało ponowne natężenie objawów (oraz prawdopodobieństwo, że ponowne zaostrzenie w ogóle wystąpi) należy przypuszczać, że obecnie sytuacja odstępowania chorych od operacji będzie należała do rzadkości.*

Zdaniem Agencji założenie to nie jest w pełni uzasadnione. Wnioskodawca nie wziął pod uwagę ryzyka, iż kwalifikacja do operacji i rozpoczęcie 3 miesięcznej terapii lekiem Esmya może być traktowana przez niektóre pacjentki jako pierwszy cykl leczenia w planowanym leczeniu okresowym. Bowiernie zgodnie z zapisami ChPL octan uliprystalu wskazany jest również w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym. Co więcej należy zaznaczyć, iż sam fakt kwalifikacji pacjentki do operacji nie przesądza o ostatecznym wykonaniu zabiegu. Pacjentka ma bowiem prawo w każdej chwili wycofać zgodę na zabieg operacyjny. Należy przypomnieć, iż zdaniem jednego z ekspertów klinicznych odsetek rezygnacji z operacji może sięgać nawet 40%. Co więcej również poprawa jakości życia, wykazana w badaniu PEARL I również może stanowić jedną z przyczyn rezygnacji pacjentek z zabiegu. Problem rezygnacji pacjentek z zabiegu operacyjnego został poruszony przez wnioskodawcę w Formularzu zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT i analiz wnioskodawcy przekazanych w ramach prac nad wnioskiem z 2014 r. Odnosząc się do uwag Agencji dotyczących różnic między liczbą kobiet kwalifikujących się do leczenia operacyjnego mięśniaków macicy, a liczbą kobiet leczonych operacyjnie, wnioskodawca przytoczył wyniki badania ankietowego „Walczymy o kobiecość”, dotyczącego kobiet ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy. W badaniu *różnica między odsetkiem kobiet, którym proponowano leczenie operacyjne, a które przeszły operację nie jest znana. W grupie kobiet w wieku 20-29 lat z mięśniakami macicy histerektomię zaproponowano 20% kobiet, a operację przeszło 16,7% z nich. W grupie kobiet w wieku 30-39 lat odsetek kobiet, którym proponowano histerektomię wyniósł 9,79%, a operację przeszło 6,2%. Oznacza to, że w grupie kobiet w wieku 20-29 lat histerektomii nie przeszło ok. 17% kobiet, którym proponowano ten rodzaj operacji, a w grupie kobiet w wieku 30-39 lat operacji nie*

przeszło około 36% kobiet, którym proponowano histerektomię. Średni odsetek kobiet w wieku 20-39 lat rezygnujących z histerektomii, zgodnie z wynikami badania, wynosi ok 26%. W przypadku miomektomii wydaje się bardzo prawdopodobne, że odsetek kobiet rezygnujących z operacji jest niższy niż w przypadku histerektomii. Co oznacza, że odsetek kobiet rezygnujących z miomektomii bądź histerektomii będzie niższy niż 26%.

Ponadto w AWB wnioskodawcy nie uwzględniono prawdopodobieństwa nawrotu choroby występującego po miomektomii. Jako uzasadnienie dla takiego postępowania podano, iż populacja docelowa w kolejnych latach refundacji została obliczona na podstawie statystyk JGP i przedstawia realną liczbę osób w Polsce, które decydują się na operację, w związku z czym uwzględniono liczbę chorych przystępujących do operacji w danym roku refundacji. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę założenia wnioskodawcy, iż pacjentki przyjmujące lek Esmya częściej będą poddawane zabiegowi miomektomii zamiast histerektomii (według wnioskodawcy u ok. 46% chorych rocznie możliwe będzie wykonanie mniej radykalnego zabiegu), należy się spodziewać częstszego występowania nawrotów mięśniaków w tej grupie chorych. Wnioskodawca sam w AE oszacował na podstawie publikacji Scheurig-Muenkler 2013, iż w przypadku miomektomii występuje ryzyko reoperacji, wynoszące 0,221% miesięcznie. Tym samym u pacjentek, u których zamiast histerektomii przeprowadzono miomektomię istnieje ryzyko, iż w ciągu roku 2,7% z nich będzie musiało ponownie przejść operację. Pacjentki te będą więc ponownie kwalifikowane do operacji i będą zwiększały liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia lekiem Esmya.

Odnosząc się do założeń wnioskodawcy, dotyczących możliwości refundacji leku jedynie pacjentkom wpisanym na listę oczekujących na operację, Agencja pragnie zwrócić uwagę, iż obecny system refundacji leków w ramach refundacji aptecznej uniemożliwia kontrolę wystawiania recept jedynie dla pacjentów oczekujących w kolejce osób oczekujących na zabieg a także kontrolę ponownego wystawiania recept dla pacjentek, które nie przystąpiły do operacji oraz u pacjentek, które po raz kolejny będą przechodziły zabieg.

- Założenia przyjęte w AWB są spójne z założeniami AKL. Natomiast jak wskazał sam wnioskodawca w analizie wpływu na budżet nie przeprowadzono modelowania przebiegu choroby zgodnie z prawdopodobieństwami określonymi w modelu Analizy ekonomicznej, przyjęto iż monitorowanie przed operacją jest nieróżniące dla obu ramion wnioskowanej technologii i komparatora. Zalecane badania przed operacją będą zależały od wstępnego badania, podczas którego zostanie zlecona operacja. Uznano, iż ewentualne różnice w zużyciu zasobów występujące w związku ze zmianą częstotliwości badań określone na kolejnych wizytach będą nieznaczące.
- W wersji papierowej AWB wskazano koszty miomektomii i histerektomii obliczone na podstawie statystyk JGP z 2014 r. Tymczasem koszty operacji miomektomii i histerektomii w AE i AWB zostały obliczone na podstawie statystyk JGP z 2015 r.
- Proponowany poziom odpłatności – ryczałt, jak i włączenie leku do nowej grupy limitowej jest zgodne z obowiązującymi w tych zakresach przepisami. Niemniej jednak ze względu na wątpliwości związane z liczebnością populacji docelowej, jak wskazano w rozdziale 3.1.2.3 zasadnym wydaje się uwzględnienie pewnych ograniczeń w RSS lub finansowanie terapii lekiem wyłącznie w połączeniu z zabiegiem operacyjnym.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### Warianty skrajne

Tabela 32. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości AWB\*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>				
Koszty sumaryczne	21 685 193 zł	25 074 938 zł		
<b>Wariant minimalny</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe**				
Koszty sumaryczne	19 972 295 zł	23 094 2867 zł		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant maksymalny</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe**				
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>23 398 091 zł</b>	<b>27 055 590 zł</b>		

\*wartości zaokrąglone

\*\*obliczenia własne na podstawie obliczeń wnioskodawcy

Zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie. Wzrost wydatków płatnika w wariantcie minimalnym jest niższy w porównaniu do scenariusza najbardziej prawdopodobnego w wariantcie bez RSS o 1,71 mln zł w I roku i 1,98 mln zł w II roku refundacji. W przypadku przyjęcia wariantu maksymalnego koszty dla płatnika publicznego są wyższe o takie same kwoty jak w wariantcie najbardziej prawdopodobnym.

#### Parametry w największym stopniu wpływające na wynik

Przeprowadzona przez wnioskodawcę jednokierunkowa analiza wrażliwości uwzględniała zmianę 19 parametrów. Największy wpływ na zmniejszenie wydatków płatnika miała zmiana odsetka chorych z populacji docelowej stosujących lek Esmya w I roku refundacji z 61% na 15% oraz zmiana odsetka chorych z populacji docelowej stosujących lek Esmya w II roku refundacji z 71% na 25% (minimalne wartości wskazane przez ekspertów klinicznych w ramach ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę). Należy zauważyć, iż założenie, dotyczące stosowania leku Esmya w II roku refundacji jedynie przez 25% pacjentek podczas, gdy w I roku refundacji lek ten zostanie przyjęty przez 61% pacjentek jest w dużej mierze nieprawdopodobny. Dlatego zdecydowano się przedstawić, jedynie wyniki dla zmiany odsetka kobiet stosujących wnioskowany lek w I roku.

Jednocześnie największy wzrost kosztów był generowany przez zmianę parametru dotyczącego odsetka chorych z populacji docelowej stosujących lek Esmya w I roku refundacji z 61% na 100%. W tym przypadku wnioskodawca również nie uwzględnił faktu, iż skoro 100% pacjentek przyjmie lek Esmya w I roku, należy się spodziewać podobnego odsetka przyjmującego lek w II roku. Tymczasem wnioskodawca w analizie wrażliwości przyjął zmianę tego parametru jedynie dla I roku.

**Tabela 33. Wyniki inkrementalnej analizy wrażliwości AWB uwzględniające zmianę odsetka chorych z populacji docelowej stosujących Esmya w I roku refundacji z 61% na 15%\***

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>				
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>21 685 193 zł</b>	<b>25 074 938 zł</b>		
<b>Analiza wrażliwości</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>6 243 020 zł</b>	<b>25 074 938 zł</b>		

\*wartości zaokrąglone

\*\*obliczenia własne na podstawie obliczeń wnioskodawcy

Przyjęcie scenariusza, w którym lek Esmya jest stosowany jedynie przez 15% populacji docelowej wpływa na zmniejszenie kosztów płatnika publicznego w I roku o około 15,44 mln zł (wariant bez RSS).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Niemniej jednak biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące liczebności populacji kobiet zakwalifikowanych do operacji, które rozpoczną leczenie lekiem Esmya, jednak ostatecznie nie zostaną



poddane zabiegowi, analitycy Agencji przeprowadzili kalkulację kosztów występujących po stronie płatnika. W obliczeniach przyjęto, iż 26% kobiet (odsetek kobiet niepoddających się hysterktomii podany przez wnioskodawcę w Formularzu dotyczącym uwag do analizy weryfikacyjnej w 2014 r. na podstawie wyników badania ankietowego „Walczymy o kobiecość”) zrezygnuje z operacji, pomimo iż poddadzą się one 3 miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem. Wprawdzie powyższy odsetek kobiet odnosi się do kobiet, które nie zgodziły się na zabieg operacyjny już na etapie propozycji jego wykonania, niemniej jednak biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, iż 30-40% kobiet leczonych farmakologicznie rezygnuje z operacji takie założenie wydaje się słuszne. Nie należy również zapominać, iż w przypadku włączenia leku Esmya na listę leków refundowanych, odsetek kobiet wpisanych na listę oczekujących na leczenie ze względu na możliwość przyjmowania refundowanej terapii może wzrosnąć.

Populacja kobiet, która nie podda się operacji wyniesie w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym 5875 (min. 5411; max. 6340).

**Tabela 34. Wyniki inkrementalne dla obliczeń własnych Agencji, uwzględniających fakt, iż 26% kobiet rezygnuje z zabiegu operacyjnego**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>				
Koszty sumaryczne	21 685 193 zł	25 074 938 zł		
<b>Wariant podstawowy przy uwzględnieniu, iż 26% kobiet nie przystępuje do operacji</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	33 117 526 zł	36 507 271 zł		

Powyższe wyniki wskazują na wyższe koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w stosunku do wariantu podstawowego o 11,43 mln zł w wariantcie bez RSS i [redacted] zł w wariantcie z RSS.

## 6.4. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, która może przewyższać liczebność pacjentek, u których przeprowadzana jest operacja hysterktomii i miomektomii. Przede wszystkim wynika to z braku przepisów umożliwiających NFZ kontrolę nad wydatkami poniesionymi na refundację leku w odniesieniu do planowanych i zrealizowanych operacji.

Koszty inkrementalne w AWB dołączonej do wniosku w 2014 r. w wariantcie podstawowym w perspektywie NFZ wynosiły 12,99 mln zł w I roku refundacji, natomiast w 2 roku refundacji koszty wzrastały do 25,53 mln zł. W pierwszym roku refundacji zakładano, iż 50% populacji pacjentek otrzyma lek Esmya, natomiast w II roku 90% populacji docelowej. Należy zauważyć, iż pomimo że obecnie wnioskowana populacja jest szersza niż populacja wnioskowana w 2014 r., koszty związane z refundacją wnioskowanego leku w przypadku II roku refundacji są zbliżone do propozycji przedstawionej przez wnioskodawcę w scenariuszu bez RSS, natomiast w scenariuszu uwzględniającym RSS obecnie szacowane koszty są niższe o około [redacted] mln zł.

Należy również zauważyć brak dostosowania wielkości opakowań, zawierających jedynie 28 tabletek do czasu trwania terapii wynikającego z wniosku, czyli 3 miesięcy.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna zaproponowana przez wnioskodawcę w celu uwolnienia środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania produktu Esmya, zakłada obniżenie ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2015 r.) przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup leków o 5,0% w stosunku do ceny obowiązującej w decyzji refundacyjnej.

W analizie uwzględniono horyzont czasowy obejmujący okres od marca 2017 r. do końca lutego 2019 r. Horyzont ten pokrywa się z horyzontem czasowym, który założono w BIA.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze istniejący i nowy.

- Scenariusz istniejący
  - Dla każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii zostanie przedłużona decyzja refundacyjna bez zmian leków.
- Scenariusz nowy
  - Wysokość limitu finansowania każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ww. kategoriach ulegnie jednorazowemu obniżeniu o 5% przy obejmowaniu refundacją w przypadku nowej decyzji administracyjnej.

Parametry uwzględnione w analizie to koszty leków i wielkość refundacji w sztukach zrefundowanych opakowań. Wielkość refundacji w 2 letnim horyzoncie analizy obliczono na podstawie danych z okresu styczeń 2015 r. – grudzień 2015 r.

Analiza racjonalizacyjna wykazała, iż łączna kwota oszczędności pozyskanych w ramach obniżenia cen leków w programach lekowych i cen leków stosowanych w chemioterapii wyniesie 54 398 129,82 PLN. Przyjmując, iż inkrementalne wydatki płatnika związane z refundacją leku Esmya wyniosą w wariantcie maksymalnym bez uwzględnienia proponowanego RSS w horyzoncie 2-letnim 50 453 680,67 PLN oszczędności uzyskane dzięki zaproponowanemu przez wnioskodawcę rozwiązaniu będą wyższe niż wzrost kosztów refundacji z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Wśród zaproponowanych przez wnioskodawcę rozwiązań nie ma propozycji wykraczających poza budżet przeznaczony na refundację.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca odnalazł 6 rekomendacji refundacyjnych następujących agencji HTA:

- 2 rekomendacje francuskie HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) z 2012 i 2015 r.;
- 1 rekomendację walijską AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) z 2013 r.;
- 1 rekomendację kanadyjską CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) z 2013 r.,
- 1 rekomendację z Manchester GMMMG (ang. *Great Manchester Medicines Management Group*) z 2013 r.,
- 1 rekomendację szkocką SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) z 2013 r.

W analizie wnioskodawcy nie wymieniono agencji, których strony internetowe przeszukano w celu zidentyfikowania wytycznych refundacyjnych.

W dniu 08.08.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili własne przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych octanu uliprystalu (Esmya) we wskazaniu: przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- GR – Gezondheidsraad – Holandia;
- ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Zastosowane słowo kluczowe: *ulipristal, Esmya*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji przygotowanych przez 7 organizacji. Większość z nich dotyczyła oceny stosowania octanu uliprystalu we wskazaniu przedoperacyjne leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Jedynie 2 rekomendacje francuskie z 2012 i 2015 r. dotyczyły wskazania, w którym ograniczono czas trwania leczenia do 3 miesięcy. W rekomendacji GMMMG 2013 r. we wskazaniu nie ograniczono natomiast populacji kobiet. Wszystkie rekomendacje są pozytywne, niemniej jednak 4 z nich ograniczają pozytywną decyzję do stosowania leku Esmya w okresie nieprzekraczającym 3 miesięcy.

Jako argumenty przemawiające za finansowaniem octanu uliprystalu w wytycznych przytaczane są wyniki dwóch badań RCT: PEARL I i PEARL II. Pierwsze badanie wykazało wyższość technologii wnioskowanej nad placebo, natomiast w badaniu PEARL II wykazano, iż octan uliprystalu jest nie mniej skuteczny od octanu leuprolidu w zmniejszaniu krwawienia miesięcznego u pacjentek z mięśniakami macicy. W 3 wytycznych kanadyjskich CADTH 2013, holenderskich CVZ 2013 oraz szwedzkich TLV 2013 pozytywną decyzję o finansowaniu uliprystalu podjęto

również na podstawie wyników analizy ekonomicznej, która wykazała, iż stosowanie uliprystalu wiąże się z niższymi kosztami niż stosowanie leuproreliny.

W rekomendacji francuskiej HAS 2015 zwrócono uwagę na praktyczny problem stosowania leku Esmya, związany z wielkością opakowań leku, w których znajduje się 28 tabletek. Taka wielkość opakowań uniemożliwia pacjentkom stosowanie leku przez 3 miesiące z zastosowaniem 3 opakowań. Tym samym w rekomendacji zalecono dostosowanie opakowań do 30-dniowego okresu leczenia.

W wytycznych walijskich GMMG 2013 wskazano, iż finansowanie uliprystalu ze środków publicznych ma średni priorytet.

Ponadto w ramach przeprowadzonego wyszukiwania na stronie [www.health.gov.on.ca](http://www.health.gov.on.ca) kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia i Opieki Długoterminowej odnaleziono publikację *Ontario Drug Benefit Formulary/ Comparative Drug Index* ze stycznia 2016 r., w którym wskazano, iż lek stosowany jest w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów podmiotowych i przedmiotowych mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które kwalifikują się do operacji. W publikacji zaznaczono, iż maksymalny czas podawania leku jednej pacjentce ograniczony jest do 3 miesięcy w ciągu całego życia.

**Tabela 35. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania octanu uliprystalu we wskazaniu przedoperacyjne leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym**

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
Francja	HAS 2015	Pozytywna	<p><b>Wskazanie:</b> Przedoperacyjne leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Czas trwania leczenia jest ograniczony do 3 miesięcy.</p> <p>Zaleca się umieszczenie octanu uliprystalu na liście leków refundowanych oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego we wnioskowanym wskazaniu oraz dawce. Poziom refundacji leku wynosi 65%.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Korzyści ze stosowania produktu Esmya są istotne. Stosowanie Esmya w porównaniu z leuproreliną przynosi niewielką rzeczywistą korzyść w zakresie tolerancji .</p> <p>Stosunek efektywność/ działania niepożądane w przypadku produktu Esmya jest wysoki.</p> <p><b>Uwagi:</b> Ze względu na brak danych dotyczących ryzyka stosowania octanu uliprystalu w okresie dłuższym niż 3 miesiące, Komisja wniosła o to, aby w okresie 5-letnim dostępne były dane pozwalające na ponowną ocenę produktu w kontekście rzeczywistego trwania leczenia.</p> <p>Opakowanie zawierające 28 tabletek nie jest dostosowane do warunków wydawania leku na receptę. Zalecono tym samym, iż opakowania leku powinny być dostosowane do 30-dniowego okresu leczenia, a tym samym powinny wystarczać na 90 dni terapii, czyli 3 miesiące.</p>
	HAS 2012	Pozytywna	<p><b>Wskazanie:</b> Przedoperacyjne leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Czas trwania leczenia jest ograniczony do 3 miesięcy.</p> <p>Zaleca się umieszczenie octanu uliprystalu na liście leków refundowanych oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego we wnioskowanym wskazaniu oraz dawce. Poziom refundacji leku wynosi 65%.</p> <p><b>Uzasadnieni rekomendacji:</b> Octan uliprystalu zmniejsza krwawienie przed zabiegiem i powinien być stosowany ty ko w leczeniu mięśniaków macicy. Esmya prowadzi do minimalnej poprawy usług medycznych (ASMRIV) w porównaniu z leuproreliną w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p><b>Uwagi:</b> Biorąc pod uwagę niepewność co do leczenia za pomocą octanu uliprystalu, w szczególności w zakresie ryzyka związanego z terapią oraz leczenia przerywanego po upływie 3-miesięcznego okresu terapii, Rada Przejrzystości zaleca wykonanie kolejnej oceny danych w przeciągu 5 lat.</p>
Walia	AWMSG 2013	Pozytywna z ograniczeniem	<p>Octan uliprystalu (Esmya) jest rekomendowany jako opcja leczenia we wskazaniu: przedoperacyjne leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Czas trwania leczenia jest ograniczony do 3 miesięcy.</p>
Kanada	CADTH 2013	Pozytywna z ograniczeniem	<p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. leków (CDEC – Canadian Drug Expert Committee) rekomenduje wpisanie octanu uliprystalu na listę leków refundowanych, jeżeli zostaną spełnione następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas leczenia octanem uliprystalu nie powinien przekraczać 3 miesięcy,</li> <li>- pacjentka pozostaje pod opieką położnika/ginekologa,</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
			- koszty leczenia octanem uliprystalu nie powinny przekraczać kosztów leczenia zidentyfikowanym przez producenta komparatorem – octanem leuproreliny. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> W dwóch podwójnie zaślepionych RCT – octan uliprystalu wykazał wyższość nad placebo (PERAL I), natomiast w badaniu PEARL II wykazano, iż octan uliprystalu jest nie mniej skuteczny od octanu leuproreliny w zmniejszaniu krwawienia miesięcznego u pacjentek z mięśniakami macicy. Dodatkowo stosowanie octanu uliprystalu wiązało się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych od octanu leuproreliny (PEARL II). Biorąc pod uwagę wnioskowaną cenę, UPA jest tańszy niż octan leuproreliny.
Holandia	CVZ 2013	Pozytywna	Octan uliprystalu kwalifikuje się do wpisania do załącznika 1B ((leki o dodanej skuteczności i/lub z nowym aktywnym składnikiem i/lub nowa grupa lecznicza – produkty znajdujące się na tej liście nie mogą być grupowane, ceny produktów z tej listy nie mają ograniczeń refundacji). Lek Esmya nie może zostać zakwalifikowany do grupy agonistów GnRH, które są zarejestrowane w załączniku 1A w GVS (leki mające taką samą skuteczność w porównaniu do leków stosowanych zwyczajowo – produkty na tej liście są terapeutycznie wymienne i ograniczane ceną referencyjną), ze względu na różnice we wskazaniach i inny sposób podawania. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Uliprystal ma podobną wartość terapeutyczną w porównaniu do standardowego leczenia agonistami GnRH. UPA w porównaniu do leuproreliny jest efektywny kosztowo.
Wielka Brytania/ Manchester	GMMMMG 2013	Pozytywna z ograniczeniami	<b>Wskazanie:</b> przedoperacyjne leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Esmya jest rekomendowana opcją terapeutyczną w ww. wskazaniu. GMMMMG zarekomendowała stosowanie uliprystalu (tabletki) w dawce 5 mg w ponadpodstawowych usługach ( <i>secondary care</i> ) i w pełnym okresie leczenia. Octan uliprystalu powinien być przepisywany przez lekarza odpowiedzialnego za przeprowadzenie operacji lub zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia. Według ustalonych kryteriów finansowanie ze środków publicznych leku Esmya ma średni priorytet.
Szkocja	SMC 2013	Pozytywna z ograniczeniami	Octan uliprystalu został zaakceptowany do stosowania przez szkocki NHS. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Uliprystal wykazał wyższość nad placebo oraz okazał się nie mniej skuteczny od agonisty hormonów uwalniających gonadotropinę (GnRH) w redukcji krwawienia u kobiet z mięśniakami macicy i nadmiernym krwawieniem w okresie przedoperacyjnym. <b>Uwagi:</b> Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 3 miesięcy. Brak jest danych dotyczących leczenia przez okres dłuższy niż 3 miesiące lub w powtarzanych cyklach.
Szwecja	TLV 2013	Pozytywna	Octan uliprystalu powinien być finansowany. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> W badaniu lek Esmya okazał się nie mniej skuteczny niż analog GnRH. Koszt leku Esmya jest wyższy niż analogów GnRH, jednakże proces leczenia analogami GnRH wiąże się z wyższymi kosztami podania. Ogólnie w ocenie TLV całkowity koszt Esmya będzie niższy niż leczenie terapią alternatywną z zastosowaniem analogów GnRH.

GVS - Medicines Reimbursement System (nld.Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wnioskodawca przedstawił zestawienie dotyczące refundacji leku Esmya w krajach członkowskich UE i EFTA.

**Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	nie dotyczy	tak
Belgia	100%	nie dotyczy	nie
Bułgaria	100%	refundacja szpitalna	nie
<b>Chorwacja</b>	50%	Nie dotyczy	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	(około 90%)	nie dotyczy	tak
Dania	100%	nie dotyczy	nie
<b>Estonia</b>	50%	nie dotyczy	tak
Finlandia	35%	nie dotyczy	nie
Francja	65%	nie dotyczy	tak
<b>Grecja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	100%	nie dotyczy	tak
Holandia	100%	nie dotyczy	nie
Irlandia	100%	nie dotyczy	nie
Islandia	100%	nie dotyczy	nie
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	nie dotyczy	nie
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie dotyczy	tak
Norwegia	100%	nie dotyczy	nie
<b>Portugalia</b>	37%	nie dotyczy	nie
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	91,50%	nie dotyczy	nie
Słowenia	100%	nie dotyczy	tak
Szwajcaria	90%	nie dotyczy	nie
Szwecja	100%	nie dotyczy	nie
<b>Węgry</b>	90%	nie dotyczy	tak
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	nie
Włochy	100%	nie dotyczy	tak

\*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Esmya jest obecnie refundowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym 5 z 9 krajów o zbliżonym do polskiego PKB. Spośród krajów o zbliżonym PKB na Węgrzech i na Słowacji poziom refundacji wynosi odpowiednio 90 i 91,5%. W pozostałych krajach jest on niższy w Chorwacji i w Estonii wynosi 50%, natomiast w Portugalii 37%. Tylko w Bułgarii refundacja podlega

ograniczeniom, jedynie do leczenia w warunkach szpitalnych. W 9 z 24 krajów, w których lek jest refundowany wprowadzono instrument dzielenia ryzyka.



## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 5 opinii ekspertów klinicznych w zakresie finansowania terapii lekiem Esmya we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 37. Opinie ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Prof. Stanisław Radowski</b> Konsultant krajowy w dziedzinie ginekologii i położnictwa Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie</p>	<p><i>Objęcie refundacją preparatu Esmya stosowanego przez 3 miesiące przed planowanym zabiegiem operacyjnym jest w pełni uzasadnione, bowiem:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>W trakcie leczenia dochodzi do znacznego zahamowania intensywności krwawień z dróg rodnych lub całkowitego jego zahamowania. Prowadzi to do zmniejszenia stopnia niedokrwistości u pacjentki i przywrócenia prawidłowego obrazu morfologicznego krwi, co zwiększa szansę na przyspieszenie procesów gojenia po operacji (szybszy powrót do pełni zdrowia i aktywności zawodowej).</i></li> <li>• <i>W trakcie leczenia dochodzi do zmniejszenia objętości guza, średnio o 45%, co przejawia się zmniejszeniem lub ustąpieniem dolegliwości bólowych. Zmniejszenie objętości mięśniaka umożliwia poprawę warunków operacyjnych co przekłada się na skrócenie czasu trwania operacji oraz redukcję czasu rekonwalescencji pacjentek.</i></li> <li>• <i>Zmniejszenie lub ustąpienie w/w dolegliwości jest powodem rezygnacji wielu pacjentek z zabiegu operacyjnego bądź przesunięcia w czasie jego wykonania.</i></li> <li>• <i>Omawiany preparat cechuje się znacząco dłuższym okresem remisji objawów w stosunku do innych leków stosowanych w leczeniu mięśniaków. Odnosi się to zarówno do przedoperacyjnego stosowania leku, jak i jego użycia w monoterapii.</i></li> </ul>	<p>Nie znam powodów do odmowy finansowania omawianego leku ze środków publicznych.</p>	<p><i>Odpowiedź przedstawiono w kolumnie 1.</i></p>
<p><b>Dr hab. Dariusz Wydra</b> Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej UCK w Gdańsku</p>	<p><i>Szybkie zatrzymanie krwawienia z macicy. Poprawa morfologii krwi. Zmniejszenie objętości mięśniaków. Szansa na zmianę kwalifikacji zabiegu.</i></p>	<p>Brak.</p>	<p>Wnioskowana technologia powinna być refundowana.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
[REDAKTOWANE]	<p>Wskazania do stosowania UPA – objawowe mięśniaki macicy, zmniejszenie ich objętości, krwawienia, przygotowanie do zabiegu operacyjnego.</p>	<p>Pole nie zostało wypełnione przez eksperta</p>	<p>Wnioskuje o 3 miesięczną terapię UPA w w/w wskazaniach.</p>
[REDAKTOWANE]	<p>Podanie leku Esmya we wnioskowanym wskazaniu zdaniem eksperta powinno być <i>bezwzględnie finansowane ze środków publicznych</i> albowiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zmniejsza anemię co pozwala na ograniczenie zużycia preparatów krwi w okresie około zabiegowym.</i></li> <li>• <i>Umożliwia wykonywania znacząco większej liczby zabiegów technikami endoskopowymi (laparoscopia i histeroscopia) na to szczególne znaczenie w przypadku zabiegów histeroskopowych gdzie np.: usunięcie mięśniaka o średnicy 4 cm jest zabiegiem bardzo trudnym, dostępnym technicznie dla bardzo wprawnych i doświadczonych operatorów a po zmniejszeniu do 2 cm w wyniku leczenia farmakologicznego może być wykonywany bardzo szeroko z niewielkim ryzykiem i zachowaniem narządu płciowego i jego pełnej funkcji.</i></li> <li>• <i>Pozwala na odstąpienie od zabiegu operacyjnego w pewnej części przypadków (ok. 10-20%), w których nastąpi spektakularne zmniejszenia objętości mięśniaka.</i></li> </ul>	<p>Pole nie zostało wypełnione przez eksperta</p>	<p>Stanowisko własne eksperta przedstawiono w kolumnie wskazującej argumenty za finansowaniem ze środków publicznych.</p>
[REDAKTOWANE]	<p>Jedynie w oparciu o wniosek docelowy kierowany przez jednostki referencyjne mogące podjąć się kompleksowego leczenia, szczególnie w odniesieniu do kobiet chcących utrzymać możliwość rozrodu.</p> <p>Szerokie uwolnienie procedury refundacyjnej może doprowadzić do nieuzasadnionego jej nadużywania.</p>	<p>Pole nie zostało wypełnione przez eksperta.</p>	<p>Esmya skuteczniejsza od analogów Gn – LH w ograniczeniu wielkości mięśniaków.</p>

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.07.2016 r., znak PLR.4600.1247.2016.BR (data wpływu do AOTMiT 13.07.2016 r. z korektą z dnia 13.07.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Esmya (uliprystal acetate), tabletki, 5 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990958436.

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Esmya miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu: Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy, przy poziomie odpłatności – ryczałt. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Wnioskodawca wnioskuje o stworzenie nowej grupy limitowej, gdyż lek nie spełnia kryteriów kwalifikacji do żadnej z istniejących grup.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Esmya jest zbliżone do wskazania wnioskowanego dla ww. leku ocenianego w 2014 r. z tym, że wcześniejszy wniosek dotyczył dwóch trzymiesięcznych cykli leczenia lekiem Esmya oraz obejmował węższą populację kobiet do 40 r.ż.

### Problem zdrowotny

Mięśniaki macicy są łagodnymi nowotworami mięśni gładkich macicy. Dokładne ustalenie liczby kobiet z mięśniakami macicy nie jest do końca możliwe, ponieważ u większości osób nie dają one objawów, co więcej częstość ich występowania zmniejsza się po menopauzie. Według polskiej literatury przedmiotu mięśniaki występują u około 25% kobiet. Występowanie i ciężkość objawów jest zależna od ich lokalizacji, liczby i objętości. Według danych pochodzących ze statystyk NFZ dotyczących JGP w 2015 r. zabiegu operacyjnemu poddało się 24 383 osoby.

Dostępne metody leczenia obejmują leczenie farmakologiczne w tym: antykoncepcję doustną, wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel, agonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), a także zabiegi: embolizację i leczenie operacyjne (histerektomię i miomektomię).

Obecnie w przypadku występowania mięśniaków dających ciężkie objawy, przy braku skuteczności leczenia, zabieg operacyjny traktowany jest jako złoty standard.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Esmya (octan uliprystalu) we wnioskowanym wskazaniu podał naturalny przebieg choroby tj. brak leczenia przygotowującego do operacji.

Dostępne rekomendacje wskazują również na możliwość stosowania analogów GnRH w terapii przygotowującej do operacji usunięcia mięśniaków. Analogi GnRH zostały uznane za komparator dla leku Esmya we wniosku refundacyjnym złożonym w 2014 r. Niemniej jednak w niniejszej analizie analogi GnRH nie zostały uznane za adekwatny komparator ze względu na brak ich refundacji w powyższym wskazaniu. Tym samym uznano, iż wybór naturalnego przebiegu choroby jako komparatora jest wyborem słusznym. Ponadto należy wskazać, iż zdaniem Agencji prawidłowym podejściem byłoby traktowanie leku Esmya jako składowej interwencji, na którą składa się zabieg i leczenie przygotowujące, dlatego skuteczność komparatora również powinna być oceniana wraz z przeprowadzonym zabiegiem. Nie odnaleziono jednak badań, w których stosowane interwencje uwzględniałyby powyższe założenie.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia przedoperacyjnego mięśniaków macicy ukobiet w wieku rozrodczym.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie odnalezionych badań dotyczących skuteczności octanu uliprystalu w ocenianym wskazaniu w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, wykazała skuteczność octanu uliprystalu w zakresie zmniejszania objętości mięśniaków macicy oraz redukcji krwawień. Dostępne badania nie pozwalają jednak na wiarygodną ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych, ponieważ pierwszorzędowymi punktami są surogaty – zmniejszenie krwawienia i redukcja objętości mięśniaków. Chociaż badanie PEARL I przewidywało ocenę jakości życia, to pewne wątpliwości budzi sposób w jaki ją

przeprowadzono, ze względu na fakt, że kwestionariusz oceny dyskomfortu związanej z obecnością mięśniaków macicy nie stanowi zwalidowanego narzędzia oceny jakości życia.

Wyniki badania PEARL I sugerują, że stosowanie octanu uliprystalu w okresie poprzedzającym operację usunięcia mięśniaków macicy, może powodować częstszą rezygnację pacjentek z zabiegu, co wiąże się z ryzykiem nadużyć w kwestii refundacji.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania PEARL I, którego głównym przedmiotem była ocena skuteczności, jednak cel badania zakładał również ogólną ocenę bezpieczeństwa. Wyniki analizy uzupełniono o dodatkowe dane pochodzące z informacji dla osób wykonujących zawody medyczne. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą przyjmującą octan uliprystalu (UPA) a grupą przyjmującą placebo (NPCH). W ramieniu UPA istotnie statystycznie częściej obserwowano grubość endometrium > 16 mm w 13 tyg. badania. Wg ChPL Esmya wzrost grubości endometrium jest zjawiskiem odwracalnym. W tym samym okresie również istotną statystycznie różnicę zaobserwowano dla wartości logarytmu dziesiętnego wyników poziomu cholesterolu całkowitego – wartość wyższa w przypadku UPA. Wg publikacji Donnez 2012a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentek leczonych octanem uliprystalu (5 mg i 10 mg) był ból głowy oraz ból, tkliwość i dyskomfort piersi, jednak częstość tych zdarzeń nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami.

Jednym z częściej wymienianych działań niepożądanych w bazie ADRR, które nie muszą być związane ze stosowaniem leku, są krwawienia z macicy, a należy zwrócić uwagę, że wg wyników badania PEARL I u ponad 73% kobiet leczonych octanem uliprystalu wystąpił wtórny brak miesiączki.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA). W modelu uwzględniono koszty preparatu Esmya, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, operacji oraz powikłań po operacji.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż stosowanie leku Esmya w miejsce braku leczenia wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi i wyższymi kosztami po stronie płatnika publicznego. Niemniej należy wskazać na jej niską wiarygodność, ze względu na fakt, iż w zakresie skuteczności preparatu Esmya w porównaniu z brakiem leczenia przyjęto odsetek zmian kwalifikacji z operacji bardziej inwazyjnych na mniej inwazyjne na podstawie opinii ekspertów. Zaznaczyć należy, iż w badaniu PEARL I nie wykazano przewagi w zakresie zmiany operacji na mniej inwazyjną.

Na uwagę zasługują natomiast wyniki analizy wrażliwości, w której założono brak wpływu interwencji na typ przeprowadzonej operacji. W wariancie tym wartość ICUR była ponad 15 razy wyższa niż uzyskana w analizie podstawowej i nieznacznie przekraczała ustawowy próg opłacalności.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

AWB wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym, uzależnionych od wielkości populacji docelowej. Przeprowadzono również analizę wrażliwości uwzględniającą m.in. występowanie powikłań, częstość badań, koszty transfuzji krwi, leczenia infekcji. Założono, iż lek będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Esmya w ramach nowej grupy limitowej spowoduje według szacunków wnioskodawcy wzrost wydatków po stronie płatnika publicznego wynoszący ok. 21,69 mln zł (19,97 mln zł w wariancie minimalnym; 23,40 mln zł w wariancie maksymalnym) w I roku i 25,08 mln zł (23,09 mln zł w wariancie minimalnym i 27,06 mln zł w wariancie maksymalnym) w II roku refundacji bez RSS. Wariant z RSS wskazał na mniejszy wzrost wydatków wynoszący w I roku [redacted] w II roku.

Ze względu na niepewność oszacowań dotyczących liczebności populacji docelowej analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające, iż 26% kobiet zakwalifikowanych do operacji ostatecznie się jej nie podda (jest to założenie spójne z opiniami dwóch ekspertów klinicznych). Oszacowania wykazały wzrost kosztów inkrementalnych w stosunku do wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy o 11,43 mln zł w wariancie bez RSS i o [redacted] w wariancie z RSS.

Ze względu na wątpliwości dotyczące liczebności populacji, a także na ryzyko związane z włączaniem terapii u pacjentek, które zrezygnują z operacji, należy rozważyć możliwość włączenia mechanizmów zapobiegawczych. Do rozważenia pozostaje kwestia możliwości finansowania leku wraz z wykonaną operacją, lub uwzględnienia w RSS kwestii dokonania płatności przez płatnika od ostatecznego wykonania operacji u pacjentek.

Na uwagę zasługuje również fakt braku dostosowania wielkości opakowań (28 tabl.) do czasu trwania terapii według wniosku – 3 miesiące.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych 7 organizacji, odnoszących się do ocenianej interwencji. Większość z nich dotyczyła oceny stosowania octanu uliprystalu we wskazaniu przedoperacyjne leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Jedynie 2 rekomendacje francuskie z 2012 i 2015 r. dotyczyły wskazania, w którym ograniczono czas trwania leczenia do 3 miesięcy. W rekomendacji GMMMG 2013 r. we wskazaniu nie ograniczono populacji kobiet. Wszystkie rekomendacje są pozytywne, niemniej jednak 4 z nich ograniczają pozytywną decyzję do stosowania leku Esmya w okresie nieprzekraczającym 3 miesięcy. Brytyjskie wytyczne GMMMG 2013 wskazały, iż według ustalonych kryteriów finansowanie leku Esmya ma średni priorytet. W 3 wytycznych kanadyjskich CADTH 2013, holenderskich CVZ 2013 oraz szwedzkich TLV 2013 pozytywną decyzję o finansowaniu uliprystalu podjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej, która wykazała, iż stosowanie uliprystalu wiąże się z niższymi kosztami niż stosowanie leuproreliny.

W rekomendacji francuskiej HAS 2015 zwrócono uwagę na praktyczny problem stosowania leku Esmya, związany z wielkością opakowań leku, w których znajduje się 28 tabletek. Taka wielkość opakowań uniemożliwia pacjentkom stosowanie leku przez 3 miesiące z zastosowaniem 3 opakowań. Tym samym w rekomendacji zalecono dostosowanie opakowań do 30-dniowego okresu leczenia.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

CADTH, 2013	CADTH: Treatment of Moderate to Severe Signs and Symptoms of Uterine Fibroids in Adult Women of Reproductive Age Who are Eligible for Surgery. The Duration of Treatment is Limited to Three Months. <i>Common Drug Review</i> . PubMed Health. Grudzień 2013.
PEARL I; Barlow, 2014	Barlow DH., et al. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo. <i>Human Reproduction</i> ,; 29(3); s. 480-489, 2014
PEARL I; Donnez, 2012_a	Donnez J., et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. <i>The New England Journal of Medicine</i> . Luty 2012
EMA, 2011	EMA: Committee for Medical Products for Human Use. Assessment report: Esmya. 15.12.2011.
EPAR, 2015	EMA: Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Esmya. Octan uliprystalu. 2015
Kalampokas, 2015	Kalampokas T., et al. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. <i>Gynecological Endocrinology</i> . 16.11.2015., <a href="http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2015.1106471">http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2015.1106471</a>
Simone, 2016	Simone F., et al. Ulipristal Acetate Before High Complexity Hysteroscopic Myomectomy: A Retrospective Comparative Study. <i>The Journal of Minimally Invasive Gynecology</i> . Marzec/Kwiecień 2016; 23( 3).

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG, 2016	AWMSG: Final Appraisal Recommendation: Ulipristal acetate (Esmya®) 5 mg tablets. Marzec 2016.
AWTTC, 2016	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre: AWMSG Secretariat assessment report. Ulipristal acetate (Esmya®), 5 mg tablets. Luty 2016.
CADTH, 2013	CADTH: CDEC Final Recommendations: Ulipristal Acetate. <i>Fibristal- Actavis Specialty Pharmaceuticals</i> . Indication: Uterine Fibroids. <i>Common Drug Review</i> 2013.
GMMMG, 2013	GMMMG: Ulipristal acetate (Esmya®) 5mg Tablets for the treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids prior to surgery. <i>Interface Prescribing &amp; New Therapies Subgroup</i> . Grudzień 2013.
HAS, 2012	HAS Synthèse d'avis de la commission de la transparence. Esmya 5 mg (ulipristal), modulateur des récepteurs de la progestérone. <i>Gynécologie</i> . Nouveau médicament. Lipiec 2012.
HAS, 2015	HAS Synthèse d'avis de la commission de la transparence. Esmya (ulipristal), modulateur des récepteurs de la progestérone. <i>Gynécologie</i> . Mise au point. Czerwiec 2015.
NICE, 2007	NICE clinical guideline. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. Styczeń 2007
NZGG, 2000	New Zealand Guidelines Group: An Evidence-based Guideline for the Management of Uterine Fibroids. Summary of recommendation. April 2000.
Prescrire, 2001	Leuprorelin and triptorelin Preoperative treatment of uterine leiomyoma: no proven value. <i>Prescrire International</i> . Luty 2001; 21; 214; s.97-100.
Prescrire, 2014	Bleeding associated with uterine leiomyomas. Tailor treatment to the individual patient. <i>Prescrire International</i> . Luty 2014; 34; 364; s.115-122.
PTG, 2012	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. <i>Ginekologia Polska</i> ; 2012; 83; s. 555-557.
RCOG, 2013	Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. Clinical recommendations on the use of uterine artery embolisation (UAE) in the management of fibroids. Trzecia Edycja. 2013.
SMC, 2013	SMC: Ulipristal acetate, 5mg, tablet (Esmya®); Styczeń 2013; 834/13. TLV
SOGC, 2002	SOGC: Clinical Practice Gynaecology Committee of Canada. SOGC Clinical Practice Guideline. Hysterectomy. Styczeń 2002; 109.
SOGC, 2015	SOGC: Clinical Practice Guideline. The Management of Uterine Leiomyomas. Luty 2015; 318; s. 157-178
SOGC, 2015	SOGC: Clinical Practice Guideline. The Management of Uterine Fibroids in Women With Otherwise Unexplained Infertility. Marzec 2015; 321; s. 277-285.

TLV 2013 Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket, Szwecja 2292/2012

#### Pozostałe publikacje

- AOTMiT-OT-4350-41/2014 Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTMiT-OT-4350-41/2014: Wniosek o objęcie refundacją leku Esmya (octan uliprystalu) we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia. AOTMiT 2014
- ChPL Esmya ChPL Esmya (ostatnia aktualizacja 02.05.2016 r.), [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)
- Dratva, 2009 Dratva J., Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. Grudzień 2008; 16(2); s. 385-94
- Golicki 2010 Golicki D., i in. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010;120 (7-8); s. 276-281
- Golicki 2015 Golicki D., Niewada M., General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2015;125 (1-2); s. 18-26.
- Higham, 1990 Higham JM., et al. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial Chart. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Sierpień 1990; 97; s. 734-739
- Islam, 2013 Islam, M. S. et al. Uterine Leiomyoma: Available Medical Treatments and New Possible Therapeutic
- Jadad , 2016 Jadad AR., et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? University of Oxford, 1996.
- Knapp 2012a Knapp P., et al. Epidemiologia mięśniaków macicy. *Przegląd Menopauzalny* 2012; 2: 119-123.
- Knapp, 2012b Knapp P., Chabowski A., Molekularne i cytogenetyczne podstawy rozwoju mięśniaków macicy. *Postępy Hig Med Dosw* ,2012; tom 66; s.23-32
- Kołątaj 2013 Kołątaj M., et al. Kwestionariusz do Oceny Bólu McGill (McGill Pain Questionnaire, MPQ) i skrócona wersja Kwestionariusza do Oceny Bólu McGill. *Ból*, Tom 14; 2013; 3.
- Nagy, 2014 Nagy B., 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.
- Rekomendacja nr 264/2014 Prezesa AOTM z dnia 29 grudnia 2014 r. Rekomendacja nr 264/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Esmya, octan uliprystalu; tabl. 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia
- Sculpher, 2004 Sculpher M., et al. Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial. *BMJ* 07.01.2004.
- Simone, 2016 Tyrent Ulipristal Acetate Before High Complexity Hysteroscopic Myomectomy: A Retrospective Comparative Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Marzec/Kwiecień 2016; 123(3); s. 390-395.
- Smith, 2008 Smith KJ., et al. Quality of Life Utilities for Pelvic Inflammatory Disease Health States. *Sexually Transmitted Diseases*, Marzec 2008; 35(3); s.307-311.
- Spies, 2010 Spies J.B. et al. Outcomes from leiomyoma therapies. Comparison with normal controls. *Obstetrics & Gynecology*. Wrzesień 2010; 116(3); s. 641-652.
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 371/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 371/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Esmya (ulipristal acetate) (EAN: 5909990958436) we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia
- Trent, 2011 Trent M., et al. Adolescent and parental utilities for the health states associated with pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2011;87; s. 583-587
- Tsoi, 2015 Tsoi B., et al. Incorporating ulipristal acetate in the care of symptomatic uterine fibroids: a Canadian cost-utility analysis of pharmacotherapy management. *Clinical Economics and Outcomes Research* 2015;7; s. 213-225.
- Velde, 2002 Velde ER., Pearson PL., The variability of female reproductive ageing. *Human Reproduction Update* 2002; 8(2); s.141-154.
- Zowall, 2008 Zowall H., et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.0 Esmya (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, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2016;
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0 Esmya (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, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2016;
- Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Esmya (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, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2016;
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. Esmya (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, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2016;
- Zał. 5. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.1 Esmya (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, [REDACTED], Warszawa, 6 września 2016;
- Zał. 6. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1 Esmya (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, [REDACTED], Warszawa, 6 września 2016;
- Zał. 7. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Esmya (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, [REDACTED], Warszawa, 6 września 2016.