

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

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	6
1 CEL ANALIZY	7
2 POPULACJA	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Epidemiologia.....	8
2.3 Etiologia i patogenezą	9
2.4 Klasyfikacja.....	11
2.5 Obraz kliniczny	12
2.6 Wpływ na płodność.....	12
2.7 Diagnostyka.....	13
2.8 Leczenie.....	14
2.8.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu 14	
2.8.1.1 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy (2012) 14	
2.8.1.2 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2012)	17
2.8.1.3 Zaktualizowane wytyczne francuskie (2012)	17
2.8.1.4 Wytyczne American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL, 2012) ¹⁰	19
2.8.1.5 Wytyczne American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2008)	20
2.8.1.6 Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2007)	21
2.9 Przebieg naturalny i rokowanie.....	25
3 INTERWENCJA – OCTAN ULIPRYSTALU (ESMYA®)	26
3.1 Wskazania.....	27
3.2 Dawkowanie	27
3.2.1 Specjalne grupy pacjentów	27
3.3 Przeciwwskazania	28

3.3.1	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	28
3.3.2	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	29
3.4	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	31
3.5	Działania niepożądane.....	31
3.6	Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy	33
4	KOMPARATORY	36
4.1	Leuprorelina	37
4.1.1	Wskazania.....	38
4.1.2	Dawkowanie	38
4.1.3	Przeciwwskazania	38
4.1.3.1	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	39
4.1.4	Ciąża i laktacja.....	39
4.1.5	Działania niepożądane.....	40
5	EFEKTY ZDROWOTNE.....	42
6	REKOMENDACJE	43
7	DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE	45
8	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO.....	63
9	ANEKS.....	64
9.1	Tryptorelina	64
9.1.1	Wskazania.....	64
9.1.2	Dawkowanie i sposób podania.....	65
9.1.3	Przeciwwskazania	65
9.1.4	Działania niepożądane.....	65
9.2	Goserelina	68
9.2.1	Wskazania.....	69
9.2.2	Dawkowanie i sposób podania.....	69
9.2.3	Przeciwwskazania	69
9.2.4	Działania niepożądane.....	69
9.3	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	71

10	SPIS TABEL	72
11	SPIS RYCIN	73
12	PIŚMIENNICTWO	74

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ART	techniki wspomaganego rozrodu (ang. <i>assisted reproduction technology</i>)
AUB	nieprawidłowe krwawienie maciczne (ang. <i>abnormal uterine bleeding</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i>)
E ₂	17β-estradiol
EGF	naskórkowy czynnik wzrostu
GnRH	gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HMB	obfite krwawienia miesięczkowe (ang. <i>heavy menstrual bleeding</i>)
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu
LHRH	gonadoliberyna (ang. <i>luteinizing hormone releasing hormone</i>)
LNG-IUD	wewnątrzmaciczny system uwalniania lewonorgestrelu (ang. <i>levonorgestrel-releasing intrauterine device</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
P ₄	progesteron
PAEC	zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego (ang. <i>Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes</i>)
PDGF	płytkowy czynnik wzrostu
SERM	selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. <i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i>)
SIS	sonohisterografia (ang. <i>Saline Infusion Sonography</i>)
SPRM	selektywne modulatory receptora progesteronowego (ang. <i>Selective Progesterone Receptor Modulators</i>)
TGF	transformujący czynnik wzrostu
UPA	octan uliprystalu
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Mięśniaki macicy są najczęściej występującymi łagodnymi nowotworami żeńskich narządów płciowych. Zwykle zbudowane są z mięśni gładkich oraz z tkanki łącznej. W literaturze można spotkać następujące określenia tych nowotworów: *fibroma*, *fibromyoma* lub *fibroadenoma*.³

2.2 Epidemiologia

Klinicznie mięśniaki macicy rozpoznawane są u 25% wszystkich kobiet i u 30 – 40% kobiet powyżej 40. roku życia.¹ Stanowią 85% niezłośliwych nowotworów narządów płciowych.² Częstość występowania schorzenia zwiększa się wraz z wiekiem, przy czym nie spotyka się ich przed pokwitaniem. Po menopauzie mięśniaki na ogół ulegają regresji. Po menopauzie w macicy stwierdza się mniej mięśniaków, a ich wielkość jest mniejsza.^{3,11}

Dokładne dane epidemiologiczne oceniające występowanie mięśniaków macicy nie są znane, gdyż w większości publikacji częstość występowania tego schorzenia szacuje się na podstawie rozpoznań klinicznych lub obrazowych badań diagnostycznych co wpływa na zaniżenie rzeczywistej ilości chorych. W dwóch badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych: *Nurses Health Study* oraz *Black Women's Health Study* współczynnik nowych zarejestrowanych zachorowań na mięśniaki macicy w ciągu roku wyniósł odpowiednio 12,7/1000 oraz 29,7/ 1000 kobiet.¹

Liczbę chorych kobiet w Polsce można pośrednio oszacować na podstawie odsetka kobiet hospitalizowanych z powodu mięśniaków macicy (Tab. 1).⁴ W 2012 z powodu mięśniaków macicy w Polsce hospitalizowanych było 34 385 kobiet, w następnym roku liczba ta zwiększyła się do 34 674 kobiet.

Nie odnaleziono innych wskaźników chorobowości dotyczących występowania mięśniaków macicy w Polsce.

Tab. 1. Liczba kobiet hospitalizowanych w 2013 z powodu mięśniaków macicy.⁴

Przyczyna hospitalizacji wg ICD-10	Udział (%)	Liczba pacjentek
M13 - Duże zabiegi górnej części układu rozrodczego		52 903
D25.9 Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nie określony	21,03	11 128
D25.1 Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy	9,16	4 848
D25.0 Mięśniak gładkokomórkowy podśluzówkowy macicy	8,36	4 421
razem	<u>38,55</u>	<u>20 397</u>

Przyczyna hospitalizacji wg ICD-10	Udział (%)	Liczba pacjentek
M14 - Średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego		56 447
D25.9 Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nie określony	4,71	2 657
D25.0 Mięśniak gładkokomórkowy podśluzówkowy macicy	3,5	1 978
D25.1 Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy	1,92	1 084
razem	<u>10,13</u>	<u>5 719</u>
M15 - Małe zabiegi górnej części układu rozrodczego		176 108
D25.9 Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nie określony	2,61	4 603
D25.0 Mięśniak gładkokomórkowy podśluzówkowy macicy	1,16	2 041
razem	<u>3,77</u>	<u>6 644</u>
M26 - Leczenie zachowawcze górnej części układu rozrodczego		14 175
D25.9 Mięśniak gładkokomórkowy macicy, nie określony	7,13	1 010
D25.0 Mięśniak gładkokomórkowy podśluzówkowy macicy	4,01	568
D25.1 Mięśniak gładkokomórkowy śródścienny macicy	2,37	336
razem	<u>13,51</u>	<u>1 914</u>
Ogółem hospitalizacji z powodu mięśniaków macicy		34 674

2.3 Etiologia i patogeneza

Etiologia mięśniaków macicy jest słabo poznana. Duży udział w etiopatogenezie tej choroby przypisywany jest hormonom steroidowym jajnika (17 β - estradiol [E₂], progesteron [P₄]). Dokładny mechanizm działania komórkowego i molekularnego tych hormonów pozostaje wciąż do końca nieokreślony. Prowadzone badania naukowe nie zidentyfikowały genów odpowiedzialnymi za powstawanie mięśniaków macicy.⁵ Jednak w około połowie badanych guzów zaobserwowano aberracje chromosomowe w jądrach zmienionych komórek. Są to: delecje, duplikacje oraz translokacje w obrębie chromosomów 7, 12 oraz 14.¹^{Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.}⁵

Czynnikiem wpływającym na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia mięśniaków macicy są predyspozycje rodzinne. Ryzyko wystąpienia choroby rośnie 3-krotnie w przypadku gdy mięśniaki stwierdzono u krewnej w pierwszej linii.¹

Pozostałe czynniki sprzyjające wystąpieniu choroby wymieniane w publikacjach naukowych zostały przedstawione w Tab. 2.

Tab. 2. Czynniki etiologiczne powstawania mięśniaków macicy.^{1,3,5,6}

Czynnik	Opis
wiek	wzrost wraz z wiekiem częstości występowania mięśniaków, duże ryzyko wystąpienia choroby po 40. roku życia
menarche	wcześniejszy wiek pojawienia się pierwszej miesiączki zwiększa ryzyko wystąpienia choroby

Czynnik	Opis
późny wiek pierwszej ciąży	zwiększa ryzyko wystąpienia choroby
nierództwo	zwiększa nawet czterokrotnie ryzyko wystąpienia choroby
otyłość	ryzyko wzrasta wraz z nadwagą
doustne tabletki antykoncepcyjne	nie udało się ustalić wpływu stosowania doustnych tabletek antykoncepcyjnych, prezentowane badania często przedstawiają przeciwstawne wyniki; stosowanie antykoncepcji hormonalnej w bardzo wczesnym okresie rozrodczym, pomiędzy 13. a 16. rokiem życia może wpływać na zwiększenie ryzyka wystąpienia mięśniaków
hormonalna terapia zastępcza	może powodować wzrost guzów
przyjmowanie tamoksifenu	może powodować wystąpienie choroby
dieta	spożycie wołowiny, czerwonego mięsa, szynki zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia choroby, podczas gdy spożywanie warzyw ma efekt ochronny
pochodzenie	kobiety rasy czarnej są narażone na częstsze występowanie choroby

Transformacja, której jest poddawana błona mięśniowa macicy (myometrium) do innej histologicznej postaci tkankowej, jaką są mięśniaki macicy jest wciąż nie do końca oczywista. Do poznania biologii tego schorzenia wykorzystuje się obserwacje potwierdzone w innych guzach nowotworowych. Transformacja prawidłowej tkanki mięśnia macicy do mięśniaka jest procesem wieloetapowym. Początkowym czynnikiem indukującym patologiczny rozrost myometrium są zmiany dotyczące genomu komórki.⁵ Podczas transformacji komórka nabywa potencjał proliferacyjny oraz „nieśmiertelność”. Komórka nowotworowa, która jest niezdolna do włączenia procesu apoptozy, rozpoczyna niekontrolowany podział tworząc guzy. Kolejnym istotnym procesem zachodzącym w komórkach nowotworowych jest nabywanie przez nie zdolności angiogenezy.⁷

Istnieje coraz więcej dowodów, że zmiany genomu odgrywają prawdopodobną rolę w inicjacji rozrostu tkanki mięśniowej macicy, natomiast mechanizmy molekularne oraz komórkowe sprawują ważną funkcję w późniejszym wzroście oraz kontroli zachodzących procesów proliferacyjnych.⁵

Badania molekularne w dużym stopniu zdefiniowały różnice w działaniu steroidów płciowych w tkance mięśniaka oraz prawidłowego myometrium. W tabeli poniżej przedstawiono czynniki wpływające na wzrost mięśniaków macicy (Tab. 3).

Tab. 3. Czynniki regulujące wzrost mięśniaków macicy.^{5,6}

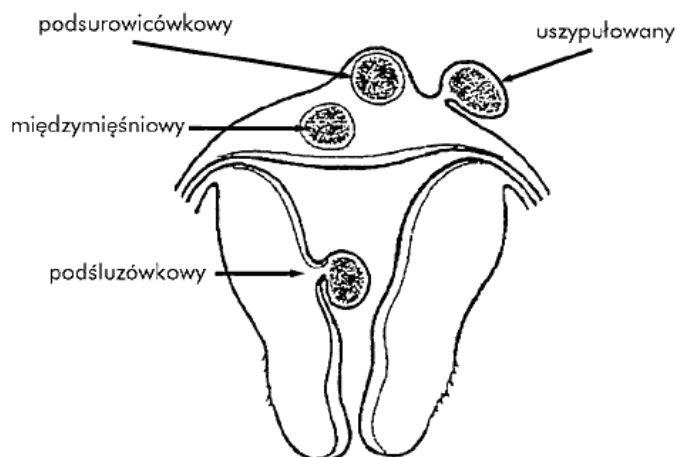
Czynnik	Rola
17β - estradiol [E ₂]	przyjmuje się, że E ₂ to pierwotny element stymulujący potencjał wzrostowy mięśniaków; badania wykazały zwiększoną ekspresję genu receptora estrogenowego w tkankach mięśniaków macicy niż w prawidłowym myometrium, a także zwiększoną odpowiedź komórek guza na stymulację estrogenową w porównaniu z prawidłowymi komórkami
progesteron [P ₄]	w stosunku do prawidłowego myometrium, mięśniaki macicy charakteryzują się zwiększoną ekspresją receptorów progesteronowych, zwiększenie ekspresji antygenu Ki-67 związanego z proliferacją komórek w mięśniach macicy podczas fazy lutealnej oraz podczas ciąży
czynniki wzrostu (VEGF, IGF, PDGF, EGF) i angiogeneza	zwiększenie potencjału proliferacyjnego mięśniaków macicy; zaburzenia sygnałowego szlaku IGF-1 stanowią element indukujący wzrost mięśniaków macicy, zwiększona ekspresja receptorów FGF wpływa na zwiększenie proliferacji komórek nowotworowych (działanie synergiczne z VEGH); zwiększona ekspresja PDGF - czynnik mitotyczny; unaczynienie guza regulowane przez VEGF
apoptoza	nie udało się jeszcze dokładnie ustalić roli procesu apoptozy w etiopatogenezie mięśniaków macicy, zmiany ekspresji genu <i>p53</i> ,
TGF (α, β)	aktywnie uczestniczą w transformacji prawidłowej komórki mięśnia macicy do jej nowotworowego fenotypu; nadekspresja TGF-β ₃ obserwowana w nieprawidłowej strukturze mięśnia odgrywa ważną rolę w formowaniu macierzy pozakomórkowej (ECM) charakterystycznej dla mięśniaków macicy

2.4 Klasyfikacja

Mięśniaki macicy wg ICD-10 należą do grupy nowotworów niezłośliwych, jako: mięśniaki gładkokomórkowe (D.25).⁸ W klasyfikacji istotna jest nie tylko wielkość mięśniaka ale również jego położenie w macicy (Ryc. 1). W związku z tym powszechnie stosuje się następującą klasyfikację mięśniaków, zatwierdzoną przez Europejskie Towarzystwo Histeroskopii⁹:

- mięśniaki podśluzówkowe - penetrują do jamy macicy:
 - 0 – uszypułowane mięśniaki niewrastające w ścianę macicy,
 - I – nieuszypułowane mięśniaki penetrujące < 50% ścianę macicy,
 - II – nieuszypułowane mięśniaki penetrujące > 50% ścianę macicy.
- mięśniaki śródścienne - zajmujące ścianę macicy bez penetracji do jamy macicy i niewyrastające poza macicę o więcej niż 50%,
- mięśniaki podsurowicówkowe - wyrastające więcej niż 50% poza ścianę macicy.

Mięśniaki podśluzówkowe i podsurowicówkowe mogą być uszypułowane, czyli połączone z macicą tylko przez wąską szypułkę naczyniową.



Ryc. 1. Rodzaje mięśniaków macicy.

2.5 Obraz kliniczny

Mięśniaki macicy często nie powodują żadnych dolegliwości, co można tłumaczyć skąpą ilością danych dotyczących częstości ich występowania. Blisko 50% kobiet nie ma objawów choroby.¹³

Najczęściej opisywane objawy mięśniaków to: nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, najczęściej w nieprawidłowym krwawieniu macicznym (AUB), zwłaszcza ciężkim krwawieniem miesięczkowym (HMB), ból w okolicy miednicy mniejszej oraz ucisk na pęcherz moczowy, co w znacznym stopniu ogranicza jakość życia prawie połowy populacji kobiet. Ponadto często do objawów choroby należą niepłodność, nawracające poronienia. Różnorodność objawów klinicznych i duża częstość występowania mięśniaków powodują, że są one częstą przyczyną konsultacji ginekologicznych i najczęstszym wskazaniem do zabiegu chirurgicznego w ginekologii.¹⁰

Również w zależności od lokalizacji mięśniaków można obserwować różne objawy chorobowe. Nieprawidłowe krwawienia miesięczne najczęściej są obserwowane przy mięśniakach podśluzówkowych. W przypadku dużych zmian podsurowicówkowych dominować będzie przede wszystkim uczucie pełności w dole brzucha. Do tego, w zależności od lokalizacji mogą dołączyć trudności w oddawaniu moczu, np. częstomocz lub w oddawaniu stolca, np. zaparcia. Mięśniaki (uszypułowane) mogą wysuwać się przez kanał szyjki macicy do pochwy (tzw. rodzenie mięśniaków).^{3,11}

2.6 Wpływ na płodność

Rola mięśniaków w niepłodności nie została jednoznacznie określona. Częstość występowania mięśniaków wśród kobiet z niepłodnością waha się pomiędzy 1 a 10%.¹²

Istnieją różne teorie wyjaśniające wpływ mięśniaków na niepłodność. Podstawowe znaczenie ma prawdopodobnie lokalizacja i wielkość mięśniaków. Największy wpływ na płodność mają mięśniaki podśluzówkowe, w drugiej kolejności śródścienne, najrzadziej natomiast problemy prokreacyjne powodują mięśniaki podsurowicówkowe. Mięśniaki

większe niż 5 cm, położone blisko szyjki macicy oraz ujęć jajowodu stanowią prawdopodobnie największy problem w kontekście płodności.¹²

Mięśniaki wpływają niekorzystnie na płodność przez:

- zniekształcenie zewnętrznych konturów macicy,
- redukcję implantacji zarodków związana ze zmianą ukrwienia endometrium,
- zmniejszenie kurczliwości macicy,
- zmiany w środowisku jamy macicy.

Mięśniaki podśluzówkowe oraz śródścienne mogą powodować zaburzenia w migracji plemników, transporcie komórek jajowych oraz zagnieżdżeniu zarodka w macicy.¹³

Pojawia się coraz więcej danych, iż mięśniaki śródścienne mogą mieć negatywny wpływ na powodzenie technik wspomaganego rozrodu, a ich usunięcie może poprawić wyniki ART.¹³

Mięśniaki zwiększają prawdopodobieństwo poronienia. Nawet u płodnych kobiet, mięśniaki zaangażowane są w nawracające poronienia zarówno w pierwszym jak i drugim trymestrze ciąży. W późnym okresie ciąży, mięśniaki mogą się powiększać oraz powodować komplikacje położnicze.^{14,20}

2.7 Diagnostyka

Nie istnieje jeden prosty sposób oceny mięśniaków. Do dyspozycji jest kilka badań, które różnią się między sobą zarówno pod względem ceny, jak i stopnia niewygodności dla kobiet.

Diagnoza prowadzona jest za pomocą histeroskopii i/lub technik radiologicznych. W diagnostyce mogą być wykorzystywane: metody ultrasonograficzne (przezpochwowe badania ultrasonograficzne [TVS]), sonohisterografia (SIS), tomografia komputerowa (CT) i obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI). W tabeli poniżej opisano wybrane metody stosowane w diagnostyce mięśniaków macicy (Tab. 4).^{10,11}

Celem badań jest określenie szeregu czynników, w tym rozróżnienie mięśniaków z adenomiozą i potwierdzenia ich podśluzowej lokalizacji. Ocena obejmuje także liczbę, wielkość, lokalizację oraz stopień penetracji myometrium przez każdego zidentyfikowanego podśluzowego mięśniaka.¹⁰

Tab. 4. Opis wybranych metod diagnostyki mięśniaków macicy.^{3,11}

Badanie	Opis
sonohisterografia (SIS)	ultrasonograficzna ocena struktury endometrium po podaniu cewnikiem do jamy macicy 5–15 ml roztworu soli fizjologicznej podgrzanej do temperatury 37°C w celu rozdzielenia płynem blaszek błony śluzowej; badanie poszerzone o możliwość 3D pozwala na wirtualną ocenę jamy i jest nazywane wirtualną histeroskopia
USG	pozwała na dokładną diagnostykę różnicową patologii w obrębie narządu rodowego, z oceną struktury morfologicznej badanych zmian oraz energii przepływów naczyniowych

Badanie	Opis
histeroskopia	polega na wprowadzeniu teleskopu (zwykle o średnicy 2,7-4 mm) do jamy macicy, rozszerzenie jamy macicy wykonuje się dwiema metodami - stosując dwutlenek węgla lub wstrzykując 0,9% roztwór NaCl

W porównaniu z badaniem ultrasonograficznym, koszt badań CT i MRI wyklucza ich rutynowe stosowanie. Badanie MRI znalazło zastosowanie w protokole postępowania w embolizacji tętnic macicznych przed zabiegiem usunięcia mięśniaków oraz w monitorowaniu zmian wstecznych w obrębie mięśniaków po zabiegu.³

2.8 Leczenie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu mięśniaków macicy przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Odnalezione rekomendacje przedstawiono poniżej.

2.8.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono pięć rekomendacji dotyczących leczenia mięśniaków macicy oraz wytyczne NICE dotyczące leczenia obfitych krwawień miesięczkowych (HMB). Octan uliprystalu rekomendowany jest w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy przez Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy oraz Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Pozostałe dokumenty zostały opracowane na podstawie danych dostępnych przed rejestracją octanu uliprystalu (przed 2012 rokiem).

2.8.1.1 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy (2012)¹⁵

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy przeprowadził przegląd dostępnej literatury dotyczącej farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy, koncentrując się głównie na wynikach badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine.

Eksperci w przytoczonym opracowaniu przedstawili obecny stan wiedzy na temat ewentualnej przydatności klinicznej farmakoterapii mięśniaków macicy przy użyciu różnych leków dostępnych w Polsce, jednocześnie podkreślając, że standardem terapii mięśniaków macicy nadal pozostaje leczenie operacyjne.

1. Leki zarejestrowane w leczeniu mięśniaków macicy

Zarejestrowane wskazanie do farmakoterapii mięśniaków macicy u pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego mają jedynie analogi gonadoliberyny oraz octan uliprystalu.

a) Analogi gonadoliberyny

Terapia analogami GnRH (GnRH-a) trwająca 3-6 miesięcy prowadzi do zmniejszenia objętości mięśniaków i macicy. Ponadto dochodzi do zmniejszenia objawów uciskowych, zlikwidowania obfitych miesiączek oraz złagodzenia dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej. Efekty leczenia GnRH-a bardzo szybko ustępują po przerwaniu terapii. Ze względu na istotne objawy niepożądane i brak trwałego efektu leczenia, terapię analogami GnRH stosuje się przede wszystkim jako przygotowanie do operacyjnego usunięcia mięśniaków macicy, szczególnie w przypadkach głębokiej niedokrwistości przedoperacyjnej lub znacznie powiększonej macicy. W przypadku istnienia przeciwwskazań do operacyjnego usunięcia mięśniaków macicy możliwa jest próba długotrwałej terapii GnRH-a. Celem poprawy tolerancji leczenia GnRH-a dodatkowo podaje się estrogeny i progestageny.

b) Octan uliprystalu

Skuteczność octanu uliprystalu (UPA) poddano ocenie w dwóch 13-tygodniowych randomizowanych badaniach klinicznych fazy III przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Do badań włączono pacjentki, u których występowały bardzo obfite miesiączki związane z mięśniakami macicy. Stosowanie UPA w porównaniu z placebo skutkowało istotnie częstszym zahamowaniem krwawienia z macicy oraz znamienne większą redukcją objętości mięśniaków. UPA wykazał skuteczność porównywalną z leuproreliną (agonista GnRH) pod względem redukcji utraty krwi miesiączkowej oraz zmniejszenia wielkości 3 największych mięśniaków. U pacjentek leczonych UPA hamowanie nadmiernego krwawienia występowało istotnie szybciej, a działanie redukujące objętość mięśniaków było trwalsze niż u pacjentek przyjmujących leuprorelinę. Ponadto pacjentki stosujące UPA zgłaszały istotnie rzadziej występowanie uderzeń gorąca o nasileniu od umiarkowanego do silnego w porównaniu z pacjentkami stosującymi leuprorelinę. Pod względem częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych oraz przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych grupa stosujących UPA i stosujących leuprorelinę nie różniły się istotnie między sobą.

2. Leki niezarejestrowane w leczeniu mięśniaków macicy

a) Selektywne modulatory receptora estrogenowego

Pomimo przeprowadzenia zarówno badań klinicznych, jak i eksperymentalnych w hodowli *in vitro* wpływ SERM na komórki mięśniaków gładkokomórkowych jest kontrowersyjny. Analiza 3 badań kontrolowanych placebo, w których uczestniczyło 215 pacjentek z rozpoznanymi mięśniakami macicy, przeprowadzona przez Taixiang i wsp., wskazała na tendencję do redukcji wielkości guzów przez te leki, jednak bez istotności statystycznej tego efektu. W innych badaniach klinicznych wykazano skuteczność tamoksifenu w zmniejszaniu częstości występowania mięśniaków macicy u pacjentek przewlekłe nim leczonych (N=163) oraz podobną skuteczność raloksyfenu i gosereliny w zmniejszeniu objętości mięśniaków macicy (N=32).

b) Wewnątrzmaciczny system uwalniania lewonorgestrelu (LNG-IUD, ang. *levonorgestrel-releasingintrauterinedevice*)

Nie przeprowadzono żadnych randomizowanych badań dotyczących stosowania lewonorgestrelu uwalnianego z wkładki wprowadzonej do jamy macicy w leczeniu kobiet z mięśniakami tego narządu. Większość dostępnych badań obserwacyjnych wskazuje na korzystny wpływ stosowania LNG - IUD u pacjentek z mięśniakami macicy i towarzyszącymi im obfitymi krwawieniami z macicy, polegający na znamiennej redukcji utraty krwi miesięczkowej.

c) Doustna antykoncepcja hormonalna

Nie przeprowadzono badań z randomizacją dotyczących stosowania dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej (DTA) w leczeniu mięśniaków macicy. Dostępne dane z badań kohortowych, ze względu na błędy metodologiczne, nie dostarczają wiarygodnych dowodów na skuteczność DTA w leczeniu mięśniaków macicy.

d) Kwas traneksamowy

W literaturze dostępne są nieliczne badania oceniające skuteczność kwasu traneksamowego w leczeniu krwotoku miesięczkowego towarzyszącego mięśniakom macicy, a ich wyniki są sprzeczne. Nieliczne badania wskazują na skuteczność kwasu traneksamowego w redukcji krwawienia podczas zabiegu wyluszczenia mięśniaków macicy.

e) Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą być przydatne w leczeniu idiopatycznych przypadków krwotoków miesięczkowych, brak jest jednak dowodów na skuteczność leków z tej grupy u pacjentek z mięśniakami macicy.

f) Danazol

Nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych danazolu w leczeniu mięśniaków macicy, opublikowano jednak szereg prac o mniejszej sile dowodów, które sugerują istnienie korzyści takiego leczenia w niektórych sytuacjach klinicznych m.in. stosowanie danazolu przed zabiegami histeroskopowego usunięcia mięśniaków podśluzówkowych (skraca czas zabiegu i zwiększa jego skuteczność) oraz po zakończeniu terapii analogami GnRH (przedłuża efekt analogów GnRH bez objawów ubocznych typowych dla tych leków).

g) Hormonalna terapia zastępcza

Niewiele badań klinicznych dotyczyło wpływu hormonalnej terapii zastępczej na rozwój mięśniaków. Wyniki przeprowadzonych badań nie są spójne i w trakcie ich trwania obserwowano zarówno zmniejszanie się wielkości mięśniaków podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej jak i odwrotny trend.

2.8.1.2 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2012)¹⁶

Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego wydał stanowisko w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. W powyższym dokumencie opisano wyniki badań przedklinicznych leków z grupy SPRM oraz wyniki badań klinicznych octanu uliprystalu. Zespół ekspertów podkreślił, że zarejestrowanie octanu uliprystalu w leczeniu mięśniaków macicy stanowi ogromny postęp, gdyż efektowi terapeutycznemu leku, porównywalnemu z efektem analogów GnRH, nie towarzyszą objawy subiektywne, a przede wszystkim metaboliczne będące następstwem hipoestrogenizmu. Co również istotne efekt leku utrzymuje się przez długi czas, a leczeniu towarzyszą rzadko występujące działania niepożądane.

2.8.1.3 Zaktualizowane wytyczne francuskie (2012)¹⁷

Aktualizacja wytycznych z roku 1999 została zlecona przez *College National des Gynecologues et Obstetriciens Francais (CNGOF)*. Sponsor wytycznych (CNGOF) wyznaczył komitet naukowy odpowiedzialny za wybór ekspertów/autorów wytycznych oraz określił 4 pytania (przedstawione poniżej), na które powyższe wytyczne mają odpowiedzieć. Eksperti przeprowadzili analizę dowodów naukowych dla każdego z postawionych pytań. Jakość dowodów oceniono zgodnie z klasyfikacją opracowaną przez *Haute Autorite' de Sante (HAS)*. Siłę rekomendacji podzielono na kategorie:

- poziom A – reprezentuje ustanowiony dowód naukowy,
- poziom B – reprezentuje naukowe przypuszczenia,
- poziom C – oparty na danych niskiej jakości, głównie badaniach kliniczno-kontrolnych oraz badaniach kontrolowanych nierandomizowanych obciążonych dużym błędem oszacowania, badaniach retrospektywnych, badaniach przekrojowych i seriach przypadków.

W przypadku braku jednoznacznych dowodów naukowych, rekomendacje ustanowiono na podstawie konsensusu wszystkich członków grupy roboczej.

Pytanie 1: metody leczenia objawów mięśniaków macicy

W przypadkach mięśniaków podśluzówkowych terapią I rzutu są metody chirurgiczne a nie wyłącznie farmakoterapia.

W przypadku mięśniaków innych niż podśluzówkowe można zastosować: progestageny, wkładki wewnątrzmaciczne zawierające lewonorgestrel, kwas traneksamowy lub analogi GnRH. Selektywne modulatory receptora progesteronowego w momencie powstania wytycznych były w fazie oceny i na krótko przed publikacją wytycznych zostały zarejestrowane w leczeniu mięśniaków.

Progestageny nie są metodą leczenia mięśniaków, lecz mogą być stosowane w terapii nieprawidłowych krwawień z macicy (AUB) związanych z mięśniakami w krótkim lub średnim okresie czasu (C). Progestageny, podawane wewnątrzmacicznie (LNG-IUD), są zalecane w leczeniu obfitych krwawień związanych z mięśniakami (B).

Kwas traneksamowy jest skuteczny w leczeniu obfitych krwawień menstruacyjnych (HMB) i może być stosowany w tym wskazaniu (B).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) zmniejszają obfite krwawienia miesięczkowe (HMB), ale mniej skutecznie niż kwas traneksamowy, danazol lub LNG-IUD. NLPZ są skuteczne w leczeniu bólu związanego z nekrobiozą mięśniaka. NLPZ mogą być stosowane w leczeniu objawów związanych z mięśniakami (B).

Agoniści GnRH są zalecane w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków (zmniejszają krwawienie i przywracają bliski normie poziom hemoglobiny przed operacją). Leki z grupy agonistów GnRH powinny być stosowane przez krótki okres (2 - 3 miesiące) ze względu na działania niepożądane. Leuprorelina i tryptorelina są zalecane w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy związanych z anemią (Hgb < 8 g/dl) lub w przypadku, gdy wielkość mięśniaka musi zostać zredukowana w celu ułatwienia lub umożliwienia operacji endoskopowej lub przezpochwowej (A).

Danazol nie jest rekomendowany w leczeniu objawów związanych z mięśniakami macicy (C). Skuteczność danazalu wydaje się mniejsza niż agonistów GnRH, przy jednoczesnym mniejszym bezpieczeństwie.

Pytanie 2: miomektomia

Całkowita resekcja histeroskopowa jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku mięśniaków podśluzówkowych typu 0, 1 (B) i 2 (C) do 4 cm dających objawy. W przypadku bezobjawowych mięśniaków podśluzówkowych jest zalecana u kobiet planujących ciążę (A). Resekcja histeroskopowa jest możliwa również do przeprowadzenia w przypadku mięśniaków o średnicy do 6 cm.

Miomektomia jest wskazana w przypadku mięśniaków śródściennych i podsurowiczych dających objawy. W zależności od liczby mięśniaków i ich wielkości miomektomia może być wykonana metodą laparoskopii (C) lub laparotomii (C).

Histerektomia jest najskuteczniejszą metodą leczenia objawów mięśniaków u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. W przypadku mięśniaków, które wyglądają na typowe w obrazowaniu warto rozważyć metody laparoskopowe i przezpochwowe przed zastosowaniem histerektomii metodą laparotomii (A).

Pytanie 3: alternatywne metody leczenia dla tradycyjnych zabiegów (całkowitej histerektomii i miomektomii)

Embolizacja tętnic macicznych, ze względu na swoją skuteczność, jest rekomendowaną metodą leczenia mięśniaków macicy dających objawy u kobiet nie planujących ciąży w przyszłości (A). Embolizacja tętnic macicznych jest alternatywą dla miomektomii i histerektomii.

Izolowana ligacja laparoskopowa (ang. *isolated laparoscopic ligation*) tętnic macicznych jest potencjalną alternatywą dla leczenia mięśniaków, ale mniej skuteczną niż embolizacja (B).

Techniki ablacji endometrium drugiej generacji można zastosować w leczeniu mięśniaków podśluzówkowych u kobiet nieplanujących ciąży w przyszłości (B).

2.8.1.4 Wytyczne American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL, 2012)¹⁰

Autorzy wytycznych przeszukali medyczne bazy danych MEDLINE, Cinahl, EMBASE oraz Cochrane Library z datą odcięcia 31.12.2010. Ograniczono się do artykułów tylko w języku angielskim. Jakość odnalezionych dowodów oceniono za pomocą kryteriów opisanych w *Report of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*.

Rekomendacje dotyczące metod łagodzenia objawów i leczenia mięśniaków podśluzówkowych:

Siła rekomendacji A (oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych)

1. Ablacja endometrium może być skuteczną metodą leczenia w przypadku kobiet z mięśniakami macicy typu 2 oraz obfitymi krwawieniami miesięczkowymi (HMB), które nie planują ciąży w przyszłości.
2. Przedoperacyjne stosowanie agonistów GnRH ułatwia proces leczenia niedokrwistości u kobiet planujących operację mięśniaków podśluzówkowych.

Siła rekomendacji B (oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych)

1. W przypadku kobiet, u których celem leczenia nie jest zwiększenie szansy na ciążę, a mięśniaki podśluzówkowe nie powodują objawów, można wdrożyć postępowanie wyczekujące.
2. Hormonalne środki zawierające progestagen takie jak: złożone doustne tabletki antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne zawierające lewonorgestrel (LNG-IUS) lub octanu medroksyprogesteronu w formie depot, mogą skutecznie leczyć nieprawidłowe krwawienia z macicy (AUB) oraz zmniejszyć tempo rozrostu mięśniaków podśluzówkowych.
3. U kobiet planujących ciążę w przyszłości, miomektomię brzuszną należy rozważyć, gdy stwierdzono co najmniej 3 mięśniaki podśluzówkowe lub w przypadku, gdy miomektomia histeroskopowa mogłaby spowodować duże zniszczenia powierzchni endometrium.
4. Miomektomia histeroskopowa skutkująca usunięciem całego mięśniaka jest skuteczną metodą łagodzenia obfitego krwawienia miesięczkowego (HMB).
5. Jeśli wykonano miomektomię histeroskopową w celu zmniejszenia nieprawidłowych krwawień z macicy (AUB) i zachowanie płodności w przyszłości nie jest konieczne, jednoczesna ablacja endometrium może zmniejszyć ryzyko kolejnych operacji macicy.

Siła rekomendacji C (oparte głównie na konsensusie i opinii ekspertów)

1. U kobiet w wieku okołomenopauzalnym, u których stwierdzono mięśniaki podśluzówkowe oraz nieprawidłowe krwawienia z macicy (AUB), można

rozważyć supresyjną terapię agonistami GnRH lub inną terapię, którą można kontynuować w sposób ciągły lub przerywany aż do menopauzy.

2. Metody embolizacyjne oraz ablacyjne nie są odpowiednie dla kobiet z mięśniakami podśluzówkowymi, planujących zajść w ciążę w przyszłości. Do tych metod zalicza się: embolizację tętnic macicznych i okluzję tętnic macicznych, a także ablację mięśniaka prądem o częstotliwości radiowej, krioterapię oraz metodę niszczenia mięśniaków skoncentrowaną wiązkę ultradźwięków sterowaną z pomocą rezonansu magnetycznego (MRg-FUS, ang. *magnetic resonance guided–focused ultrasound*).

2.8.1.5 Wytyczne American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2008)¹⁸

Wytyczne zostały opublikowane jako Biuletyn Praktyki (Practice Bulletin), który przygotował *ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology*. Autorzy wytycznych przeszukali bazy MEDLINE, Cochrane Library i zasoby ACOG pod kątem odpowiednich artykułów publikowanych między styczniem 1985 i grudniem 2007. Ograniczono się do publikacji w języku angielskim. Ponadto autorzy zapoznali się i korzystali z referencji wytycznych przygotowanych przez różne organizacje i instytucje m.in. *National Institutes of Health* czy *American College of Obstetricians and Gynecologists*.

Rekomendacje dotyczące alternatywnych dla histerektomii metod leczenia mięśniaków macicy:

Siła rekomendacji A (oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych)

1. Miomektomia brzuszna jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla histerektomii w leczeniu kobiet z mięśniakami macicy dającymi objawy.
2. Embolizacja tętnic macicznych jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia mięśniaków macicy dla pewnej grupy kobiet chcących zachować macicę.
3. Agoniści GnRH stosowane na 2-3 miesiące przed operacją wykazały skuteczność w poprawie parametrów hematologicznych, skróceniu czasu operacji oraz hospitalizacji, a także zmniejszeniu utraty krwi oraz bólu pooperacyjnego. Korzyści związane z przedoperacyjnym stosowaniem agonistów GnRH powinno się zestawić z kosztami i działaniami niepożądanymi przed zastosowaniem ich u poszczególnych pacjentów.
4. Wyniki wielu badań wskazują na to, że infiltracja wazopresyny do błony mięśniowej macicy (*myometrium*) zmniejsza utratę krwi podczas miomektomii.

Siła rekomendacji B (oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych)

1. Rozpoznanie kliniczne szybko rosnących mięśniaków nie powinno być wskazaniem do przeprowadzenia miomektomii lub histerektomii.
2. Miomektomia histeroskopowa jest akceptowalną metodą leczenia nieprawidłowego krwawienia z macicy związanego z mięśniakami tego narządu.

Siła rekomendacji C (oparte głównie na konsensusie i opinii ekspertów)

1. Terapia hormonalna może powodować niewielki wzrost mięśniaka macicy, jednak wydaje się, że nie ma to wpływu na objawy kliniczne. Dlatego z terapii hormonalnej nie należy rezygnować u kobiet, które pragną lub potrzebują takiej terapii.

2.8.1.6 Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2007)¹⁹

Wytyczne przygotowało *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* na zlecenie NICE. Autorzy wytycznych przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie dostępnych danych, ocenę odnalezionych dowodów oraz modelowanie skutków ekonomiczno-zdrowotnych. Wytyczne przedstawiają metody leczenia obfitych krwawień miesięczkowych (HMB). Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia nieprawidłowych krwawień miesięczkowych związanych z mięśniakami macicy.

Leczenie farmakologiczne obfitych krwawień miesięczkowych (HMB) należy rozważyć w przypadku braku nieprawidłowości strukturalnych lub histologicznych macicy lub w przypadku mięśniaków o średnicy mniejszej niż 3 cm, które nie powodują zniekształcenia jamy macicy [D(GPP)].

Leczenie farmakologiczne należy rozpatrywać w następującej kolejności:

1. systemy domaciczne uwalniające lewonorgestrel (LNG-IUS) stosowane długoterminowo (przez co najmniej 12 miesięcy) [A];
2. kwas traneksamowy [A], niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ) [A], złożone doustne środki antykoncepcyjne [B];
3. noretysteron (15 mg) codziennie od 5 do 26 dnia cyklu miesięczkowego lub iniekcje progestagenów długodziałających [A].

W przypadku, gdy leczenie hormonalne nie jest odpowiednie dla pacjentki można zastosować kwas traneksamowy lub NPLZ [D(GPP)].

Leczenie LNG-IUS powinno trwać co najmniej 6 miesięcy aby możliwe było zaobserwowanie korzystnego efektu terapii [D(GPP)].

Stosowanie NPLZ i/lub kwasu traneksamowego należy przerwać, jeżeli nie ma poprawy w ciągu trzech kolejnych cykli miesięczkowych [D(GPP)].

W przypadku braku skuteczności pierwszego leku, warto zastosować inny lek przed skierowaniem pacjentki na operację [D].

Leczenie analogami GnRH należy rozważyć przed operacją lub w przypadku, gdy inne możliwości leczenia mięśniaków macicy, w tym operacja lub embolizacja tętnic macicznych, są przeciwwskazane. Jeżeli terapia analogami GnRH ma być stosowana dłużej niż 6 miesięcy lub gdy występują działania niepożądane zalecane jest zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej, czyli terapii „add-back” [B].

Nie należy stosować danazolu rutynowo w leczeniu HMB [A].

Doustne progestageny stosowane wyłącznie podczas fazy lutealnej oraz etamsylat nie powinny być stosowane w leczeniu HMB [A].

Inne metody leczenia obfitych krwawień miesięczkowych (HMB) związanych z mięśniakami macicy

W przypadku pacjentek z dużymi mięśniakami macicy oraz HMB, jak również innymi istotnymi objawami takimi jak ból podczas miesiączkowania lub odczuwanie ucisku w podbrzuszu, zalecane jest rozważenie przeprowadzenia operacji lub embolizacji tętnic macicznych jako leczenia pierwszego wyboru [D(GPP)].

Embolizację tętnic macicznych, miomektomię lub histerektomię należy rozważyć w przypadku gdy występują duże mięśniaki macicy (o średnicy większej niż 3 cm) i intensywność krwawień miesięczkowych ma istotny wpływ na jakość życia pacjentek [C].

Miomektomia jest zalecana pacjentkom z mięśniakami macicy powodującymi HMB, które chcą zachować swoją macicę [D].

Embolizacja tętnic macicznych jest zalecana pacjentkom z mięśniakami macicy powodującymi HMB, które chcą zachować swoją macicę i/lub uniknąć operacji [B].

Leczenie analogami GnRH przed przeprowadzeniem histerektomii lub miomektomii trwające od 3 do 4 miesięcy powinno być rozważone, gdy mięśniaki macicy powodują powiększenie lub zniekształcenie macicy [A].

Leczenie analogami GnRH należy przerwać niezwłocznie, gdy u pacjentki zaplanowano przeprowadzenie embolizacji tętnic macicznych [D(GPP)].

Tab. 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.^{10,15,16,17,18,19}

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy (Polska), 2012	<i>Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy</i>	przegląd dostępnej literatury dotyczącej farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy	Standardem terapii mięśniaków macicy nadal pozostaje leczenie operacyjne. <u>Leki zarejestrowane w leczeniu mięśniaków macicy:</u> -analogi GnRH: terapia trwająca 3-6 miesięcy prowadzi do zmniejszenie objętości mięśniaków i macicy o ok. 50%, - octan uliprystalu: stosowanie UPA w porównaniu z placebo skutkowało istotnie częstszym zahamowaniem krwawienia z macicy oraz znamienne większą redukcją objętości mięśniaków, <u>Leki niezarejestrowane w leczeniu mięśniaków macicy:</u> - SERM: zauważono tendencję do redukcji wielkości guzów, jednak nie wykazano

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>istotności statystycznej tego efektu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - LNG-IUD: większość dostępnych badań obserwacyjnych wskazuje na korzystny wpływ stosowania LNG-IUD polegający na znamiennej redukcji utraty krwi miesięczkowej, - kwas traneksamowy: nieliczne badania wskazują na skuteczność w redukcji krwawienia podczas zabiegu wyłuszczenia mięśniaków macicy.
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (Polska), 2012	<i>Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy</i>	opis wyników badań przedklinicznych leków z grupy SPRM oraz wyników badań klinicznych octanu uliprystalu	zarejestrowanie UPA w leczeniu mięśniaków macicy stanowi ogromny postęp, gdyż efektowi terapeutycznemu leku, nie towarzyszą objawy subiektywne, a przede wszystkim metaboliczne będące następstwem hipoestrogenizmu, efekt leku utrzymuje się przez długi czas a leczeniu towarzyszą rzadko występujące działania niepożądane.
College National des Gynecologues et Obsteticiens Francais (Francja), 2012	<i>Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines</i>	analiza dowodów naukowych dotyczących leczenia mięśniaków macicy	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie objawów mięśniaków macicy: terapią I rzutu są metody chirurgiczne a nie wyłącznie farmakoterapia, w przypadku innych rodz. mięśniaków można zastosować: progestageny, LNG-IUD, kwas traneksamowy lub analogi GnRH. - miomektomia jest wskazana w przypadku mięśniaków śródściennych i podsurowicznych dających objawy, histerektomia jest najskuteczniejszą metodą leczenia objawów mięśniaków u kobiet w wieku okołomenopauzalnym, - embolizacja tętnic macicznych jest rekomendowaną metodą leczenia mięśniaków macicy dających objawy u kobiet nie planujących ciąży w przyszłości, -SPRM na krótko przed publikacją wytycznych zostały zarejestrowane w leczeniu mięśniaków,
Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide (USA), 2012	<i>AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas</i>	przegląd dostępnych publikacji w języku angielskim, związanych z mięśniakami macicy	<ul style="list-style-type: none"> -ablacja endometrium może być skuteczną metodą leczenia w przypadku kobiet z mięśniakami macicy typu 2 oraz HMB, które nie planują ciąży w przyszłości, -przedoperacyjne stosowanie agonistów GnRH ułatwia proces leczenia niedokrwistości u kobiet planujących operację mięśniaków podśluzówkowych, -hormonalne środki zawierające progestagen takie jak: złożone doustne

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>tabletki antykoncepcyjne, LNG-IUS lub octanu medroksyprogesteronu w formie depot, mogą skutecznie leczyć AUB oraz zmniejszyć tempo wzrostu mięśniaków podśluzówkowych,</p> <p>-u kobiet planujących ciążę w przyszłości, miomektomię brzuszną należy rozważyć, gdy stwierdzono co najmniej 3 mięśniaki podśluzówkowe lub w przypadku, gdy miomektomia histeroskopowa mogłaby spowodować duże zniszczenia powierzchni endometrium,</p> <p>-miomektomia histeroskopowa skutkująca usunięciem całego mięśniaka jest skuteczną metodą łagodzenia HMB,</p> <p>-jeśli wykonano miomektomię histeroskopową w celu zmniejszenia AUB i zachowanie płodności w przyszłości nie jest konieczne, jednoczesna ablacja endometrium może zmniejszyć ryzyko kolejnych operacji macicy.</p>
<p>American College of Obstetricians and Gynecologists (USA), 2008</p>	<p><i>ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas</i></p>	<p>przegląd dostępnych publikacji w języku angielskim, związanych z mięśniakami macicy</p>	<p>alternatywne dla histerektomii metody leczenia mięśniaków macicy:</p> <p>-miomektomia brzuszną jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla histerektomii w leczeniu kobiet z mięśniakami macicy dającymi objawy,</p> <p>-embolizacja tętnic macicznych jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia mięśniaków macicy dla grupy kobiet chcących zachować macicę,</p> <p>-agoniści GnRH stosowane na 2-3 miesiące przed operacją wykazały skuteczność w poprawie parametrów hematologicznych, skróceniu czasu operacji oraz hospitalizacji, a także zmniejszeniu utraty krwi oraz bólu pooperacyjnego</p> <p>-wyniki wielu badań wskazują na to, że infiltracja wazopresyny do błony mięśniowej macicy (<i>myometrium</i>) zmniejsza utratę krwi podczas miomektomii,</p> <p>-rozpoznanie kliniczne szybko rosnących mięśniaków nie powinno być wskazaniem do przeprowadzenia miomektomii lub histerektomii,</p> <p>-miomektomia histeroskopowa jest akceptowalną metodą leczenia AUB związanego z mięśniakami.</p>
<p>National Institute for Health and</p>	<p><i>Heavy Menstrual Bleeding. NICE Clinical Guidelines,</i></p>	<p>przegląd dostępnych publikacji</p>	<p>leczenie farmakologiczne HMB:</p> <p>- LNG-IUS stosowane długoterminowo (przez co najmniej 12 miesięcy),</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Care Excellence (Wielka Brytania), 2007	No. 44	związanych z HMB	<ul style="list-style-type: none"> - kwas treneksamowy, NPLZ, złożone doustne środki antykoncepcyjne, - noretysteron (15 mg) codziennie od 5 do 26 dnia cyklu miesięczkowego lub iniekcje progestagenów długodziałających, inne metody leczenia HMB: - pacjentki z dużymi mięśniakami macicy oraz HMB, jak również z innymi istotnymi objawami (tj. ból podczas miesiączkowania, odczuwanie ucisku w podbrzuszu), zalecane jest rozważenie przeprowadzenia operacji lub embolizacji tętnic macicznych jako leczenia pierwszego wyboru, - miomektomia, embolizacja tętnic macicznych zalecane są pacjentkom z mięśniakami macicy powodującymi HMB, które chcą zachować swoją macicę, - leczenie analogami GnRH przed przeprowadzeniem histerektomii lub miomektomii trwające od 3 do 4 miesięcy powinno być rozważone, gdy mięśniaki macicy powodują powiększenie lub zniekształcenie macicy, - podawanie analogów GnRH przed zabiegiem embolizacji tętnic macicznych.

2.9 Przebieg naturalny i rokowanie

Niewiele wiadomo na temat rozwoju bezobjawowych mięśniaków. Ich wzrost wydaje się powolny, często pozostaje niezauważony aż do czasu, kiedy kobieta zgłosi się do lekarza na badanie cytologiczne lub kiedy zajdzie w ciążę. Mięśniaki rozpoznaje się najczęściej między 30. a 40. rokiem życia. Chociaż te zmiany rzadko dają przerzuty, mogą mieć istotny oraz negatywny wpływ na zdrowie kobiety.²⁰

Mięśniaki rzadko powodują dolegliwości bólowe. Pojawienie się silnego bólu związanego z ich obecnością może sugerować skręcenie szypuły guza lub wystąpienie zawału mięśniaka. Dochodzi wtedy do martwicy zwanej zwyrodnieniem czerwonym.³

Różnorodność objawów klinicznych i duża częstość występowania mięśniaków powodują, że są one najczęstszym wskazaniem do zabiegu chirurgicznego w ginekologii. Podstawowym sposobem leczenia mięśniaków macicy jest usunięcie narządu w całości lub nadszyjkowe usunięcie mięśniakowatego trzonu. Takie rozwiązanie jest możliwe do zaproponowania po zakończonej prokreacji. Do niedawna operację tę łączono z obustronnym usunięciem jajników i traktowano jako czynną profilaktykę raka jajnika.²¹

Niektóre z doniesień wskazują, że intensywne ćwiczenia fizyczne we wczesnym okresie rozrodczym zmniejszają o blisko 1,5 razy ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy w przyszłości.³

3 INTERWENCJA – OCTAN ULIPRYSTALU (ESMYA®)

Opis octanu uliprystalu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego(Esmya®)²²

Nazwa międzynarodowa	<i>Ulipristal acetate</i>
Nazwa handlowa	Esmya®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	G03XB02 {hormony płciowe i modulatory układu płciowego, modulatory receptora progesteronowego}
Postać	tabletki
Dawka	5 mg
Droga podania	doustna
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	opakowanie 28 tabletek, 5909990958436 opakowanie 84 tabletek
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	23.02.2012 (zmiana 18.12.2013)
Podmiot odpowiedzialny	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Węgry

Octan uliprystalu ma strukturę steroidu i działa jako selektywny modulator receptora progesteronowego o przeważająco hamującym wpływie na receptor progesteronowy.

Główny mechanizm działania octanu uliprystalu polega na hamowaniu lub opóźnianiu owulacji, ale na skuteczność leku mogą mieć również wpływ zmiany w endometrium. Ulipristal wykazuje także duże powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jednak u ludzi po wielokrotnym podaniu dawki 10 mg/dzień nie obserwowano jego blokowania.

3.1 Wskazania

Octan uliprystalu jest wskazany w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

3.2 Dawkowanie

W leczeniu stosuje się jedną tabletkę 5 mg przyjmowaną doustnie raz na dobę przez okres do 3 miesięcy (jeden cykl leczenia).

To 3-miesięczne leczenie można raz powtórzyć. Ponowne leczenie należy rozpocząć możliwie jak najszybciej podczas drugiej miesiączki po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia.

Cykle leczenia należy zawsze rozpoczynać w ciągu pierwszego tygodnia miesiączki.

Z powodu braku długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa, długość leczenia nie powinna być dłuższa niż 2 cykle leczenia po 3 miesiące.

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

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

3.2.1 Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

3.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Ciąża i karmienie piersią.

Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym pochodzeniu lub o etiologii innej niż związana z mięśniakami macicy.

Rak macicy, szyjki macicy, jajnika lub piersi.

3.3.1 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Octan uliprystalu powinien być przepisywany wyłącznie po postawieniu dokładnej diagnozy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.

Środki antykoncepcyjne

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

Brak jest doświadczenia terapeutycznego w zakresie stosowania octanu uliprystalu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Przewiduje się wpływ zaburzenia czynności wątroby na eliminację octanu uliprystalu, powodujący wzrost ekspozycji na jego działanie. Fakt ten nie jest uznawany za istotny klinicznie w przypadku pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie octanu uliprystalu nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, za wyjątkiem sytuacji ścisłego monitorowania pacjenta.

Stosowanie innych produktów leczniczych

Jednoczesne podawanie umiarkowanych (np. erytromycyna, sok grejpfrutowy, werapamil) lub silnych (np. ketokonazol, rytonawir, nefadozon, itrakonazol, telitromycyna, klarytromycyna) inhibitorów enzymu CYP3A4 z octanem uliprystalu nie jest zalecane.

Jednoczesne stosowanie octanu uliprystalu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fosfenytoina,

fenobarbital, prymidon, ziele dziurawca, efawirenz, newirapina, długotrwałe stosowanie rytonawiru) nie jest zalecane.

Astma oskrzelowa

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

Zmiany endometrialne

Octan uliprystalu wykazuje szczególne działanie farmakodynamiczne na endometrium. Może wystąpić zwiększenie grubości endometrium. Jeżeli wzrost grubości endometrium utrzymuje się powyżej 3 miesięcy po zakończeniu leczenia i powrocie menstruacji, może to wymagać zdiagnozowania zgodnie ze zwykłą praktyką kliniczną w celu wykluczenia chorób podstawowych.

U pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu można zaobserwować zmiany w obrazie histologicznym endometrium. Po przerwaniu leczenia zmiany te są odwracalne.

Takie zmiany w obrazie histologicznym określa się jako „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (*ang. Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes [PAEC]*) i nie należy mylić ich z przerostem endometrium.

Zaleca się przeprowadzenie wyłącznie dwóch cykli leczenia. Z powodu braku długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa, długość leczenia nie powinna być dłuższa niż 2 cykle leczenia po 3 miesiące.

Profil krwawień

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

3.3.2 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W tabeli poniżej przedstawiono możliwe interakcje pomiędzy octanem uliprystalu z innymi stosowanymi produktami leczniczymi (Tab. 6).

Tab. 6. Interakcje octanu uliprystalu z innymi produktami leczniczymi.

Produkt	Wpływ
Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na działanie octanu uliprystalu	
Hormonalne środki antykoncepcyjne	Zwykle obniżają skuteczność octanu uliprystalu wskutek kompetycyjnego oddziaływania na receptor progesteronu, w związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania produktów leczniczych zawierających progestagen.
Inhibitory enzymu CYP3A4	<u>Po podaniu umiarkowanego inhibitora enzymu CYP3A4</u> w postaci propionianu erytromycyny (w dawce 500 mg przyjmowanej dwa razy na dobę przez 9 dni) zdrowym ochotniczkom płci żeńskiej wartość C_{max}^* oraz AUC^{**} octanu

Produkt	Wpływ
	<p>uliprystalu wzrosły odpowiednio 1,2 i 2,9-krotnie; wartość AUC czynnego metabolitu octanu uliprystalu wzrosła 1,5-krotnie, natomiast wartość C_{max} jego czynnego metabolitu uległa obniżeniu (0,52-krotna zmiana).</p> <p>Po podaniu silnego inhibitora enzymu CYP3A4 w postaci ketokonazolu (w dawce 400 mg przyjmowanej jeden raz na dobę przez 7 dni) zdrowym ochotnikom płci żeńskiej wartość C_{max} oraz AUC octanu uliprystalu wzrosły odpowiednio 2 i 5,9-krotnie; wartość AUC czynnego metabolitu octanu uliprystalu wzrosła 2,4-krotnie, natomiast wartość C_{max} jego czynnego metabolitu uległa obniżeniu (0,53-krotna zmiana).</p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki octanu uliprystalu u pacjentów przyjmujących jednocześnie słabe inhibitory enzymu CYP3A4. <u>Jednoczesne podawanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 z octanem uliprystalu nie jest zalecane.</u></p>
Induktory enzymu CYP3A4	<p>Podanie silnego induktora enzymu CYP3A4, ryfampicyny, (300 mg dwa razy na dobę przez 9 dni) u zdrowych kobiet-ochotniczek spowodowało znaczne obniżenie wartości C_{max} i AUC octanu uliprystalu i jego aktywnego metabolitu o 90% lub więcej i zmniejszyło okres półtrwania octanu uliprystalu 2,2 razy, co odpowiada około 10-krotnemu zmniejszeniu ekspozycji na octan uliprystalu. Jednoczesne stosowanie octanu uliprystalu z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fosfenytoina, fenobarbital, prymidon, ziele dziurawca, efawirenz, newirapina, długotrwałe stosowanie rytonawiru) nie jest zalecane.</p>
Produkty lecznicze wpływające na pH treści żołądkowej	<p>Podawanie octanu uliprystalu (tabletki 10 mg) z inhibitorem pompy protonowej, esomeprazolem (20 mg na dobę przez 6 dni) powodowało około 65% niższą wartość średnią C_{max}, wydłużenie czasu t_{max} (z mediany 0,75 godziny do 1,0 godziny) i 13% wyższą średnią wartość AUC. Ten efekt powodowany przez produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej nie powinien mieć istotnie klinicznego znaczenia w przypadku codziennego podawania tabletek octanu uliprystalu.</p>
Możliwość wpływu octanu uliprystalu na działanie innych produktów leczniczych	
Hormonalne środki antykoncepcyjne	<p>Octan uliprystalu może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (zawierających wyłącznie progestagen, wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen lub złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych), a także progestagenu podawanego z innych przyczyn. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania produktów leczniczych zawierających progestagen. Produktów leczniczych zawierających progestagen nie należy przyjmować przez okres 12 dni od zaprzestania przyjmowania octanu uliprystalu.</p>
Substraty glikoproteiny P (P-gp)	<p>Wyniki badań prowadzonych w warunkach <i>in vitro</i> wskazują, że octan uliprystalu może w znaczących klinicznie stężeniach występować w ścianie przewodu pokarmowego jako inhibitor glikoproteiny P (P-gp) podczas absorpcji. Jednoczesne podawanie octanu uliprystalu z substratami P-gp nie zostało przebadane i nie można wykluczyć interakcji. Wyniki badań prowadzonych w warunkach <i>in vivo</i> pokazują, że octan uliprystalu (podawany w postaci jednej tabletki 10 mg) 1,5 godziny przed podaniem substratu P-gp-feksofenadyny (60 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę feksofenadyny. Dlatego też zaleca się, by podawanie octanu uliprystalu i substratów P-gp (np. etaksylanbigatranu, digoksyna, feksofenadyna) było rozdzielone w czasie o co najmniej 1,5 godziny.</p>
<p>*C_{max} -maksymalne stężenie leku we krwi, po podaniu **AUC- pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (<i>ang. Area Under the Curve</i>)</p>	

3.4 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Octan uliprystalu jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania octanu uliprystalu u kobiet w okresie ciąży.

Pomimo, że nie stwierdzono działania teratogenne, wyniki badań na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić toksyczny wpływ na reprodukcję.

Karmienie piersią

Octan uliprystalu przenika do mleka ludzkiego. Wpływ na noworodki i/lub dzieci nie był badany. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i/lub dzieci. Stosowanie octanu uliprystalu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią.

Płodność

U większości kobiet przyjmujących dawkę terapeutyczną octanu uliprystalu nie występuje owulacja, poziom płodności związany z przyjmowaniem wielokrotnych dawek octanu uliprystalu nie został jednak zbadany.

3.5 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu zostało poddane ocenie w ramach badań III fazy u 602 kobiet z mięśniakami macicy leczonych octanem uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg.

Najczęstszym działaniem niepożądanym były uderzenia gorąca. W przeważającej większości działania niepożądane miały nasilenie łagodne i umiarkowane (93,6%), nie powodowały konieczności zaprzestania przyjmowania produktu leczniczego (99,5%) i ustępowały samoistnie.

Bezpieczeństwo dwóch bezpośrednio następujących po sobie cykli leczenia (każdego ograniczonego do 3 miesięcy) zostało ocenione u 131 kobiet z mięśniakami macicy leczonych z użyciem 10 mg octanu uliprystalu w ramach badań III fazy. Poniżej w tabeli zestawiono działania niepożądane na podstawie danych z badań III fazy (Tab. 7).

Tab. 7. Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania octanu uliprystalu na podstawie danych z badań III fazy.

Układ/narząd	Działania niepożądane		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	-	-	niepokój, zaburzenia emocjonalne
Zaburzenia układu nerwowego	-	bóle głowy	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Układ/narząd	Działania niepożądane		
Zaburzenia ucha i błędnika	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	krwawienia z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	-	bóle brzucha, nudności	niestrawność, suchość w ustach, wzdęcia, zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	trądzik, nadmierne pocenie się	łysienie*, sucha skóra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	bóle mięśniowo-szkieletowe	bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	nieutrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	brak miesiączki, wzrost grubości endometrium#	krwawienia z macicy, uderzenia gorąca, bóle w obrębie miednicy, torbiel jajnika, tkliwość/ból piersi	krwawienia międzymiesiączkowe, pęknięcie torbieli jajnika, wydzieliny z dróg rodnych, obrzęk piersi, dyskomfort piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	opuchlizna, zmęczenie	osłabienie
Badania diagnostyczne	-	wzrost stężenia cholesterolu we krwi	wzrost stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie masy ciała
<p>* Dosłowne pojęcie umiarkowanej utraty włosów zostało przypisane do określenia „łysienie” bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)</p>			

#Wzrost grubości endometrium

U 10–15% pacjentek leczonych octanem uliprystalu zaobserwowano wzrost grubości endometrium (> 16 mm na podstawie badania ultrasonograficznego lub metodą rezonansu magnetycznego pod koniec leczenia); stan jest odwracalny, a miesiączka powraca po zaprzestaniu leczenia.

Dodatkowo obserwuje się odwracalne zmiany w endometrium określane jako „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (PAEC) i nie są to zmiany związane z przerostem endometrium. Jeśli wycinki macicy pobrane podczas zabiegu histerektomii lub biopsji endometrium są przesyłane do badania

histopatologicznego, należy poinformować patologa o przyjmowaniu przez pacjentkę octanu uliprystalu.

3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy

W wyniku przeszukiwania baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne III fazy octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy Donnez 2012²³ (PEARL I), Donnez, Tomaszewski 2012²⁴ (PEARL II) oraz jedno badanie otwarte badanie kliniczne: Donnez 2014²⁵ (PEARL III). Ponadto odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne II fazy kontrolowane placebo (NCT00044876^{26,27}, NCT00290251^{28,29}).

Poniżej przedstawiono odnalezione w wyniku przeszukiwania baz danych badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy (Tab. 8).

Tab. 8. Wstępnie zidentyfikowane badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. ^{23,24,25,26,27,28,29}

Badanie	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj
PEARL I (Donnez 2012)	242	13 tyg. + 2 wizyty kontrolne do 38 tyg. od rozpoczęcia terapii	kobiety w wieku 18 - 50 lat, ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy	Octan uliprystalu 5 mg/dzień (N=95) Octan uliprystalu 10 mg/dzień (N = 94)	Placebo (N=48)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
PEARL II (Donnez, Tomaszewski 2012)	307	13 tyg. + 3 wizyty kontrolne do 38 tyg. od rozpoczęcia terapii	kobiety w wieku 18 - 50 lat, z BMI 18-40 (kg/m ²), ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy	Octan uliprystalu 5 mg/dzień (N=93) Octan uliprystalu 10 mg/dzień (N=104)	Leuprorelina 3,75 mg i.m./msc (N=93)	randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie zamaskowane z aktywnym komparatorem	równoległe
PEARL III (Donnez 2014)	209	3 mies. + 12 mies. faza przedłużona	kobiety w wieku 18 - 48 lat, z BMI 18-40 (kg/m ²), ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy	1 cykl: octan uliprystalu 10 mg/dzień (N=209) 2 cykl: octan uliprystalu + placebo (N=103)	2 cykl: octan uliprystalu 10 mg/dzień + noretysteron 10 mg/dzień (N=100)	otwarte badanie kliniczne III fazy z randomizacją i zaślepieniem względem noretysteronu	równoległe
NCT00044876	22	90-102 dni	kobiety w wieku 33 - 50 lat, ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy	CDB-2914 (octan uliprystalu) 10 mg/dzień (N=8) CDB-2914 (octan uliprystalu) 20mg/dzień (N=6)	Placebo (N=8)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej z fazą	równoległe

Badanie	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj
NCT00290251	42	90-102 dni	kobiety w wieku 18 – 65 lat, ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy	octan uliprystalu 10 mg/dzień (N=14) octan uliprystalu 20 mg/dzień (N=14)	Placebo (N=14)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej z fazą	równoległe

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.³⁰ Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z „Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1”, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).³¹

W lutym 2012 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu octanu uliprystalu (Esmya®) w pojedynczej doustnej dawce dobowej 5 mg do stosowania w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym. Esmya® jest pierwszym lekiem z grupy SPRM zarejestrowanym do stosowania w tym wskazaniu.³²

Innymi lekami zarejestrowanymi w leczeniu objawów mięśniaków macicy u pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego są jedynie analogi gonadoliberyny.

Według indeksu leków WHO (ATC/DDD Index 2013) do leków z grupy analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) należą: busarelina, leuprorelina, goserelina, tryptorelina i histrelina (kod ATC: L02AE, Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę) oraz nafarelina i gonadorelina (kod ATC: H01CA, Hormony uwalniające gonadotropinę).

Z wyżej wymienionych leków dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej są: leuprorelina, goserelina, tryptorelina i histrelina. W leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy zarejestrowane są:

- goserelina w dawce 3,6 mg podawana raz na 28 dni (Zoladex®); goserelina w połączeniu z preparatami żelaza przed zabiegiem operacyjnym prowadzi do poprawy parametrów hematologicznych;³³
- leuprorelina w dawce 3,75 mg podawana raz na miesiąc (Lucrin Depot®, Lucrin PDS®) i 11,25 mg podawana raz na 3 miesiące (Lucrin Depot®, Lucrin PDS®); leuprorelinę można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy oraz w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu;^{34,35}
- tryptorelina w dawce 3,75 mg podawana raz na 28 dni (Decapeptyl Depot®, Diphereline SR®); tryptorelinę stosuje się w przygotowaniu do leczenia operacyjnego objawowych mięśniaków macicy w przypadku, kiedy wskazane jest

zmniejszenie wielkości mięśniaków przed planowanym zabiegiem oraz u pacjentek, których nie zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego.³⁶

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r., żaden lek nie jest obecnie finansowany w Polsce specyficznie w leczeniu mięśniaków macicy.⁴³

Wobec powyższych, za komparatory w raporcie HTA przyjęte zostaną:

- placebo,
- leuprorelina - inny lek zarejestrowany w leczeniu objawów mięśniaków macicy u pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, nierefundowany, ale posiadający 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 klinicznej i BIA).

Opis leuproreliny przedstawiono w rozdziale poniżej. Opis tryptoreliny i gosereliny przedstawiono w aneksie.

4.1 Leuprorelina

Opis leuproreliny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lucrin Depot®.³⁷

Nazwa międzynarodowa	<i>Leuprorelini acetat</i>
Nazwa handlowa	Lucrin Depot
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L02AE02 (leki stosowane w terapii hormonalnej, hormony i ich pochodne)
Postać	mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Dawka	3,75 mg
Droga podania	podskórnym lub domięśniowo
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	23.10.1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	31.10.2007
Podmiot odpowiedzialny	Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 18A 02-676 Warszawa

Octan leuproreliny, agonista hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (GnRH) silnie hamuje wydzielanie gonadotropin, wtedy gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. Przeprowadzone badania wskazują, że po początkowej stymulacji, długotrwałe podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie, a następnie zahamowanie wytwarzania steroidów w jajnikach i jądrach. Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.

4.1.1 Wskazania

Mięśniaki macicy

Octan leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu (3,75 mg) jest wskazany w leczeniu mięśniaków gładkokomórkowych macicy (*leiomyomauteri*) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leczenie można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy. Może też być ono stosowane w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu.

Dodatkowo octan leuproniny stosowany jest w terapii:

- raka gruczołu krokowego,
- endometriozie,
- przedwczesnego pokwitania pochodzenia podwzgórzowo – przysadkowego.

W dalszej analizie informacje zostaną przedstawione tylko dla wskazania w terapii mięśniaków macicy.

4.1.2 Dawkowanie

Octan leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu (3,75 mg) należy stosować wyłącznie pod kontrolą lekarza specjalisty.

Jak w przypadku innych produktów leczniczych podawanych we wstrzyknięciu należy każdorazowo zmieniać miejsce podania.

Chociaż zawiesina jest stabilna przez 24 godziny od momentu przygotowania, należy ją wyrzucić jeśli nie zostanie podana natychmiast, ponieważ produkt leczniczy nie zawiera środka konserwującego.

W leczeniu mięśniaków macicy zalecana dawka wynosi 3,75 mg. Podawana raz na miesiąc w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym.

4.1.3 Przeciwwskazania

Octan leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu (3,75 mg) jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję aktywną, podobne nonapeptydy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego.

Octan leuproreliny jest przeciwwskazany u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę w czasie stosowania produktu leczniczego Lucrin Depot®.

Octan leuproreliny jest przeciwwskazany u pacjentek z krwawieniem z pochwy o nieustalonej etiologii.

4.1.3.1 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informowano o pojedynczych przypadkach reakcji anafilaktycznej po zastosowaniu octanu leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 3,75 mg.

Mięśniaki macicy

W początkowej fazie leczenia dochodzi do okresowego zwiększenia stężenia steroidowych hormonów płciowych powyżej stężenia wyjściowego, co spowodowane jest działaniem fizjologicznym leku. W pierwszych dniach leczenia może dojść zatem do nasilenia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, które jednak ustępują w czasie kontynuacji leczenia odpowiednimi dawkami.

Informowano o ciężkim krwawieniu z pochwy, wymagającym leczenia farmakologicznego lub zabiegu chirurgicznego u pacjentek z mięśniakami macicy.

Nie potwierdzono klinicznie bezpieczeństwa stosowania octanu leuproreliny w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki należy wykluczyć ciążę. Octan leuproreliny nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Jeśli antykoncepcja jest wskazana, należy stosować niehormonalne metody zapobiegania ciąży.

Ponieważ w okresie naturalnej menopauzy dojść może do utraty mineralnej masy kostnej, zmiany tej można się również spodziewać w okresie wywołanego farmakologicznie niedoboru estrogenów. Stwierdzono, że utrata mineralnej masy kostnej jest odwracalna po zakończeniu trwającej 6 miesięcy terapii. Brak jest danych odnośnie kobiet otrzymujących preparat przez dłuższy czas.

Badania laboratoryjne

Reakcję na leczenie octanem leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu (3,75 mg) należy dokładnie kontrolować przez 1 - 2 miesiące po rozpoczęciu terapii stosując test stymulacji GnRH oraz oznaczając stężenia hormonów płciowych. Co 6 - 12 miesięcy należy dokonywać pomiaru wieku kostnego.

Stężenie steroidowych hormonów płciowych może zwiększać się, a nawet przekraczać poziom przedpokwitaniowy, jeśli dawka jest nieodpowiednia. Po ustaleniu dawki leczniczej stężenia gonadotropin i steroidowych hormonów płciowych ulegają obniżeniu do poziomu przedpokwitaniowego.

4.1.4 Ciąża i laktacja

Ciąża

Octan leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

W przypadku stosowania octanu leuproreliny u kobiet w ciąży możliwe jest wystąpienie samoistnego poronienia.

Laktacja

Nie wiadomo, czy octan leuproreliny przenika do mleka matki. Należy zatem zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy u kobiet karmiących piersią.

4.1.5 Działania niepożądane

W pierwszych tygodniach po zastosowaniu preparatu stężenie estradiolu może ulec zwiększeniu, a następnie zmniejszeniu do wartości „menopauzalnej”. To przemijające zwiększenie stężenia estradiolu może być związane z przemijającym nasileniem objawów przedmiotowych i podmiotowych.

W trzech badaniach klinicznych leczenia mięśniaków macicy u 5% lub więcej pacjentek stwierdzono działania niepożądane, które być może lub prawdopodobnie były związane z przyjmowaniem octanu leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane powiązane ze stosowaniem octanu leuproreliny (Tab. 9).

Tab. 9. Działania niepożądane zaobserwowane u kobiet stosujących octan leuproreliny w leczeniu mięśniaków macicy.

Układ	Działanie niepożądane	
	>5% pacjentek	<5% pacjentek
Układ sercowo-naczyniowy	obrzęki	-
Układ pokarmowy	nudności/wymioty	zaparcia, biegunka, suchość w ustach, zwiększone łaknienie, wzdęcia z oddawaniem gazów
Układ wydzielania wewnętrznego	uderzenia gorąca/poty*	obniżenie libido, ból sutków
Układ mięśniowo-szkieletowy	dolegliwości stawowe	bóle mięśniowe, wzmożone napięcie mięśniowe
Ośrodkowy/obwodowy układ nerwowy	bóle głowy*, depresja/chwiejność emocjonalna*, bezsenność, zawroty głowy, uogólnione bóle	nerwowość, parestezje
Skóra i jej przydatki	miejscowe odczyny skórne	zmiany w wyglądzie paznokci
Układ moczowo-płciowy	zapalenie pochwy*	przykry zapach z pochwy

Układ	Działanie niepożądane	
	>5% pacjentek	<5% pacjentek
Inne	astenia	zwiększenie/spadek masy ciała, zaburzenia smaku, objawy grypopodobne
*fizjologiczny efekt zmniejszonego wytwarzania estrogenów		

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z „Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1”, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej. Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- zahamowanie krwawienia z macicy,
- wtórny brak miesiączki,
- procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków,
- procentowa zmiana objętości macicy,
- zmiana poziomu hemoglobiny,
- ocena poziomu bólu,
- ocena jakości życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 REKOMENDACJE

W lutym 2012 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu octanu uliprystalu (Esmya®) w pojedynczej doustnej dawce dobowej 5 mg do stosowania w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym. Esmya® jest pierwszym lekiem z grupy SPRM zarejestrowanym do stosowania w tym wskazaniu przez okres 3 miesiące (1 cykl leczenia). W grudniu 2013 roku EMA wydała pozwolenie na przedłużenie stosowania octanu uliprystalu o jeden cykl leczenia.³⁸

Octan uliprystalu (Esmya®) nie był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) jako lek stosowany w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. AOTM nie oceniała również innych leków w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Rekomendacje innych agencji HTA w prawie finansowania leku Esmya® (octan uliprystalu) ze środków publicznych przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania octanu uliprystalu (Esmya®) ze środków publicznych.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
ZINL (Holandia), 2013 ³⁹	octanu uliprystalu (Esmya®)	Zalecenie: rekomenduje się finansowanie octanu uliprystalu w ramach załącznika 1B Systemu Refundacji Leków (GVS, <i>Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem</i>). Octan uliprystalu nie może być finansowany tak jak analogi GnRH, które umieszczone są w załączniku 1A GVS, ze względu na różnice we wskazaniu i na inną drogę podania. Uzasadnienie: w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy octan uliprystalu wykazuje podobną skuteczność do agonistów GnRH w odniesieniu do hamowania nadmiernego krwawienia z macicy oraz zmniejszania wielkości mięśniaków. Skuteczność octanu uliprystalu została wystarczająco potwierdzona a wprowadzenie refundacji leku powinno być kosztowo neutralne.
SMC (Szkocja), 2013 ⁴⁰	octanu uliprystalu (Esmya®)	Zalecenie: rekomenduje się finansowanie octanu uliprystalu ze środków publicznych Uzasadnienie: octan uliprystalu jest skuteczniejszy od placebo i nie gorszy niż hormon uwalniający gonadotropiny pod względem hamowania krwawienia z macicy u kobiet z mięśniakami macicy i nadmiernymi krwawieniami w okresie przedoperacyjnym.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CDEC (Kanada), 2013 ⁴¹	octanu uliprystalu	<p>Zalecenia: rekomenduje się stosowanie octanu uliprystalu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które kwalifikują się do leczenia operacyjnego, jeśli spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas terapii nie przekracza 3 miesięcy, - pacjentka jest pod opieką/obserwacją ginekologa, - koszty leczenia nie powinny przekraczać kosztów terapii leku, z którym octan uliprystalu był porównywany (octan leuprolidu) <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w dwóch badaniach randomizowanych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby octanu uliprystalu wykazał większą skuteczność względem placebo (PEARL I) oraz nie gorsza, niż octan leuprolidu (PEARL II) w zmniejszeniu krwawienia u kobiet z mięśniakami macicy; ponadto stosowanie octanu uliprystalu związane było z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż w przypadku octanu leuprolidu (PEARL II), - miesięczny koszt stosowania octanu uliprystalu jest niższy niż koszt octanu leuprolidu.
HAS (Francja), 2012 ⁴²	octanu uliprystalu (Esmya®)	<p>Zalecenia: 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>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - octan uliprystalu zmniejsza ilość krwawienia przed zabiegiem, powinien być stosowany tylko w leczeniu mięśniaków macicy, - ESMYA prowadzi do minimalnej poprawy usług medycznych (ASMRIV) w porównaniu z leuproreliną w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

7 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014r., żaden lek w Polsce nie jest obecnie finansowany specyficznym w leczeniu mięśniaków macicy.⁴³

Z leków dostępnych w Polsce o potencjalnej przydatności klinicznej w farmakoterapii mięśniaków refundowane w innych wskazaniach są: analogi GnRH (leuprorelina, goserelina, tryptorelina); hormonalne środki zawierające progestagen: złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające progestageny (etynyloestradiol + octan cyproteronu, etynyloestradiol + lewonorgestrel), progestageny (dienogest, estradiol, lynestrenol, medroksyprodesteron, octan megestrolu, progesteron), hormonalna terapia zastępcza (estradiol + dospirenon, estradiol + dydrogesteron, estradiol + lewonorgestrel, estradiol + medroksyprogesteron, estradiol + noretysteron, estradiol + norgestrel) i octanu medroksyprogesteronu w formie depot; kwas traneksamowy; NLPZ (ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, naproksen), danazol oraz tamoksyfen – selektywny modulator receptora estrogenowego.⁴³ Dane refundacyjne powyższych leków przedstawiono w Tab. 11.

Z leków o potencjalnej przydatności klinicznej w leczeniu mięśniaków macicy nie są finansowane w Polsce wkładki wewnątrzmaciczne zawierające lewonorgestrel (LNG-IUS). W Polsce dopuszczone do obrotu są systemy terapeutyczne domaciczne Jaydess®, Levosert® i Mirena®, zawierające odpowiednio 13,5 mg, 52 mg i 52 mg lewonorgestrelu.⁴⁴ System Jaydess®⁴⁵ jest wskazany do stosowania w antykoncepcji przez okres do 3 lat, system Levosert®⁴⁶ jest wskazany do stosowania w nadmiernych krwawieniach miesięczkowych, natomiast system Mirena®⁴⁷ jest wskazany w zapobieganiu ciąży oraz idiopatycznych nadmiernych krwawieniach miesięczkowych.

Produkty lecznicze dostępne w Polsce i zarejestrowane w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy to preparat Esmya® oraz analogi gonadoliberyny.

Tab. 11

Dane refundacyjne leków dostępnych w Polsce o potencjalnej przydatności klinicznej w farmakoterapii mięśniaków macicy.⁴³

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Analogi GnRH						
Goserelinum	Zoladex, 3,6 mg;	Załączniki A1, A1a	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu – refundacja do 3 cykli	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt
	Zoladex LA, 10,8 mg	Załączniki A1, A1a	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Triptorelinum	Decapeptyl Depot, 3,75 mg; Diphereline SR 11,25, 11,25 mg;	Załączniki A1, A1a	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt
	Diphereline SR 3,75®, 3,75 mg	Załączniki A1, A1a, B	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt
			1070.0, analogi gonadoliberyny	Programu Lekowy „Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci (ICD-10 E 22.8)” Załącznika zawierający opis programu lekowego określającego zakres refundacji: B.18.		bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg , 22,5 mg; Eligard 45 mg, 45 mg; Eligard 7,5 mg , 7,5 mg; Leuprostin, 3,6 mg; Leuprostin, 5 mg;	Załączniki A1, A1a	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt
	Lucrin Depot, 3,75 mg;	Załączniki A1, A1a, B	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt
			1070.0, analogi gonadoliberyny	Programu Lekowy „Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci (ICD-10 E 22.8)” Załącznika zawierający opis programu lekowego określającego zakres refundacji: B.18.		bezpłatne
	Lucrin Depot, 11,25 mg	Załączniki A1, A1a	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Hormonalne środki zawierające progestagen						
a) Złożone doustne tabletki antykoncepcyjne						
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprest, 2+0,035 mg; Cyprodiol, , 2+0,035 mg; Diane-35, 2+0,035 mg; OC-35, 2+0,035 mg; Syndi-35, 2+0,035 mg	Załącznik A1	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj: - u kobiet w leczeniu objawów androgenizacji, takich jak: trądzik, zwłaszcza postać nasiloną oraz postacie połączone z łojotokiem, stanami zapalnymi lub powstawaniem guzków (trądzik grudkowo-krostkowy, trądzik guzkowo-torbielowaty); - łagodne postacie hirsutyizmu; - łysienie androgenne.	-	30%
Ethinylestradiolum + Levonorgestrelum	Levomine, 0,03+0,15 mg; Microgynon 21, 0,03+0,15 mg; Rigevidon ; Stediril 30, 0,03+0,15 mg	Załącznik A1	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j.: antykoncepcja doustna.	-	30%

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
c) Progestageny						
Dienogestum	Visanne, 2 mg	Załącznik A1	66.0, Hormony płciowe - progestageny - dienogest	Endometrioza	-	ryczałt
Estradiolum	Climara-50, system transdermalny; Divigel 0,1%, żel; Estraderm MX, system transdermalny; Estradot 100, system transdermalny; Fem 7, system transdermalny; Oesclim, system transdermalny; System 50, system transdermalny	Załącznik A1	68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: - hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących rok po menopauzie; -zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie.	-	30%
	Estrofem, 2 mg; Estrofem mite, 1 mg; Progynova 21, 2 mg	Załącznik A1	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie.	-	30%

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lynestrenolum	Orgametril, 5 mg	Załącznik A1	67.0, Hormony płciowe - progestageny - lynestrenol	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: -częste miesiączkowanie; -obfite krwawienie miesiączkowe i krwotok maciczny; -wybrane przypadki pierwotnego i wtórnego braku i skąpego krwawienia miesiączkowego; -endometrioza; -wybrane przypadki nowotworu błony śluzowej trzonu macicy; -łagodne choroby piersi; -zahamowanie krwawienia miesiączkowego, owulacji, bolesne owulacje, bolesne miesiączkowanie; -opóźnienie terminu krwawienia miesiączkowego; -leczenie uzupełniające do estrogenoterapii w okresie około i pomenopauzalnym aby zapobiec rozrostowi błony śluzowej macicy.	-	30%
Megestrolu acetat	Cachexan, zawiesina doustna; Megace, zawiesina doustna; Megalina, zawiesina doustna; Megastril, zawiesina doustna	Załącznik A1	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacię płynne	Nowotwory złośliwe	-	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Medroxyprogesteronum	Provera, 5 mg; Provera, 10 mg	Załącznik A1	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: -wtórny brak miesiączki; - czynnościowe (bezowulacyjne) krwawienia z macicy spowodowane zaburzeniem równowagi hormonalnej; -endometrioza łagodna do umiarkowanej; -przeciwdziałanie rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny.	-	30%
	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml	Załącznik A1, A1a	127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroksyprogesteron do podawania pozajelitowego	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy	Limfangioleiomiomatoza	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe;	Załącznik A1, A1a	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: -stany niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesięczkowego, bolesnego miesięczkowania, cykli bezowulacyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowego krwawień macicznych; -endometrioza; -zapłodnienia in vitro; -niepłodność związana z niedomogą lutealną; -poronienia nawykowe i zagrażające na niedoboru progesteronu; -niewydolność fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego; -hormonalna terapia zastępcza (lutealnej okresu przedmenopauzalnego. Hormonalna terapia zastępcza (progesteron jest stosowany u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą, otrzymujących hormonalną terapię zastępczą, celem ochrony endometrium).	Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe	Załącznik A1	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: - zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego progesteronu; -wtórny brak miesiączki; -zespół napięcia przedmiesiączkowego; -czynnościowe krwawienia z dróg rodnych; -niewydolność ciała żółtego; cykle bezowulacyjne; -wspomagająco w leczeniu niepłodności; -zapobieganie rozrostom endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny.	-	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
c) Hormonalna terapia zastępcza						
Estradiolum + Drospirenonum	Angeliq, 1+2 mg	Załącznik A1	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j.: -hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie; -zapobieganie osteroporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie.	-	30%
Estradiolum + Dydrogesteronum	Femoston conti, 1+5 mg	Załącznik A1, A1a	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j.: - hormonalna terapia zastępcza w przypadku wystąpienia objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie, u których od ostatniej miesiączki upłynęło co najmniej 12 miesięcy; -zapobieganie osteroporozie u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań, u których występują objawy nietolerancji innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy lub, u których stosowanie takich leków jest przeciwwskazane.	Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna	30%

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Estradiolum + Levonorgestrelum	Klimonorm, 2 + 0,15 mg,	Załącznik A1	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj: hormonalna terapia zastępcza w leczeniu niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie; profilaktyka osteoporozy w następstwie menopauzy u kobiet, u których występuje potencjalne ryzyko złamań kości, kiedy leki stosowane w zapobieganiu osteoporozy są przeciwwskazane lub nie są dobrze tolerowane przez pacjentkę.	-	30%
	Fem 7 Combi, system transdermalny,	Załącznik A1	68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: -hormonalna terapia zastępcza		30%

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Estradiolum + Medroxyprogesteronum	Divina, 2+10 mg; Indivina, 1+2,5 mg; Indivina, 1+5 mg; Indivina, 2+5 mg.	Załącznik A1	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j.: -hormonalna terapia zastępcza w leczeniu niedoboru estrogenów związanego z menopauzą naturalną lub wywołaną interwencją chirurgiczną u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym; -profilaktyka osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym o wysokim ryzyku przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych leków zatwierdzonych w zapobieganiu osteoporozie.	-	30%
Estradiolum + Norethisteronum	Activelle, 1+0,5 mg Cliovelle, 1+0,5 mg Kliogest, 2+1 mg	Załącznik A1	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j. hormonalna terapia zastępcza - leczenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie, u których upłynął co najmniej rok od ustania miesiączkowania; profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a które nie tolerują innych leków stosowanych w profilaktyce osteoporozy lub, dla których są one przeciwwskazane.	-	30%

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Estalis, system transdermalny; System Conti, system transdermalny; System Sequi, system transdermalny	Załącznik A1	68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: -hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie (naturalnej lub wywołanej chirurgicznie z zachowaną macicą; -profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a które nie tolerują lub, dla których przeciwwskazane są inne leki stosowane w profilaktyce osteoporozy.	-	30%
Estradiolum + Norgestrelum	Cyclo Progynova, 2+0,5 mg.	Załącznik A1	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j. -hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych wywołanych niedoborem estrogenów w następstwie naturalnej menopauzy lub hipogonadyzmu, usunięcia narządu rodnego lub pierwotnej niedoczynności jajników u kobiet z zachowaną macicą; -kontrola nieregularnych cykli miesięczkowych; -leczenie pierwotnego lub wtórnego braku miesiączki.	-	30%

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Danazol						
Danazolium	Danazol Jelfa, 200 mg; Danazol Polfarmex, 200mg	Załącznik A1, A1a	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: - endometrioza: leczenie objawów związanych i/lib zmniejszenie ognisk endometriozy; -dysplazja włóknisto-torbielowa gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej	Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; Zespół mielodysplastyczny (MDS)	ryczałt
Selektywne modulatory receptora estrogenowego						
Tamoxifenum	Nolvadex D, 20 mg; Tamoxifen Sandoz, 20 mg; Tamoxifen-EGIS, 20 mg; Tamoxifen-Ebewe 20, 20 mg	Załącznik A1	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny
	Nolvadex D, 20 mg; Tamoxifen-EGIS, 20 mg	Załącznik C	1036.0, Tamoxifenum	Załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) C.52.		bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Kwas traneksamowy						
Acidum tranexamicum	Exacyl, tabl. powł., 500 mg Exacyl, roztwór doustny, 1 g/10ml Exacyl, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml		24.1, Leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy do stosowania pozajelitowego 24.2, Leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy do stosowania doustnego - postaci stałe 24.3, Leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy do stosowania doustnego - postaci płynne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj.: - krwawienia spowodowane pierwotną, uogólnioną fibrynolizą; - krwawienia związane ze stosowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym; - krwawienia związane z miejscową fibrynolizą w przypadku: --krwawień z dróg rodnych: spowodowanych zaburzeniami hormonalnymi; występujących wtórnie do urazów, zakażeń lub zmian zwyrodnieniowych macicy; --krwawień z przewodu pokarmowego; --krwawień z dolnych dróg moczowych spowodowanych: gruczolakiem gruczołu krokowego; nowotworami złośliwymi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego; kamicą nerkową; krwawieniami z dróg moczowych po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego i układu moczowego; --krwawień związanych z zabiegami chirurgicznymi otolaryngologicznymi (np. wycięcie migdałków).	-	50%

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
NLPZ (Niesteroidowe leki przeciwzapalne)						
Ibuprofenum	Ibuprofen AFL; Ibuprofen Hasco; Ibuprofen Polfarmex; Ibuprofen-Pabi	Załącznik A1	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j.: -ból różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego: ból głowy (w tym migreny), ból zębów, ból mięśniowy, stawowy i kostny, ból po urazach, nerwoból, ból towarzyszący przeziębieniu i grypie; -bolesne miesiączkowanie -stany gorączkowe różnego pochodzenia; -objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów).	-	ryczałt
Diclofenacum	Diclac, Diclac 100; Diclac 150; Diclac 50; Diclac 75 Duo; Dicloduo Diclofenac GSK; Majamil prolongatum; Naklofen; Naklofen Duo; Olfen 75 SR; Olfen Uno	Załącznik A1, A1a	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową; Dyskopatie (Diclac 150 Duo, Diclac 75 Duo, Majamil prolongatum, Naklofen Duo, Olfen 75 SR, Olfen Uno)	50%.

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Ketoprofenum	Bi-Profenid; Febrofen; Ketonal; Ketonal DUO; Ketonal forte; Ketoprofen-SF; Ketores; Profenid; Refastin	Załącznik A1, A1a	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%
Naproxenum	Anapran; Apo-Napro; Naproxen 250 Hasco; Naproxen Hasco; Naproxen Polfarmex; Pabi-Naproxen	Załącznik A1	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	50%

8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

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

Tab. 12 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 12. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	dorośle kobiety, w wieku rozrodczym [REDACTED], z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy, przed leczeniem operacyjnym
Interwencja	octan uliprystalu (dawkowany zgodnie z ChPL)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• placebo (w całym raporcie HTA)• leuprorelina (komparator w analizie klinicznej; ze względu na brak refundacji w analizowanym wskazaniu w Polsce, leuprorelina nie będzie komparatorem w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet)
Wyniki zdrowotne	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• zahamowanie krwawienia z macicy,• wtórny brak miesiączki,• procentowa zmiana objętości mięśniaków,• procentowa zmiana objętości macicy,• zmiana poziomu hemoglobiny,• ocena poziomu bólu,• ocena jakości życia. Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.

9 ANEKS

9.1 Tryptorelina

Opis tryptoreliny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Diphereline SR 3,75^{®48}.

Nazwa międzynarodowa	Triptorelinum
Nazwa handlowa	Diphereline SR 3,75 [®]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Analogi gonadoliberyny; tryptorelina (L02AE04)
Postać	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań
Dawka	1 fiolka zawiera 3,75 mg tryptoreliny w postaci octanu tryptoreliny
Droga podania	domięśniowo
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	3.04.2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	11.12.2008 r.
Podmiot odpowiedzialny	Ipsen Pharma 65 Quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt Francja

Tryptorelina jest syntetycznym dekapeptydem, analogiem naturalnego hormonu GnRH wydzielanego przez podwzgórze. Tryptorelina ma dłuższy okres działania niż naturalny GnRH i wykazuje dwufazowe działanie na poziomie podwzgórza.

Badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wykazały, że po krótkiej fazie pobudzenia, trwającej około jednego tygodnia, podawanie tryptoreliny wywiera hamujący wpływ na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową, prowadząc w konsekwencji do zahamowania aktywności gonad. Efekt ten utrzymuje się przez cały czas stosowania leczenia. Dodatkowo obserwacje na zwierzętach wykazały, że tryptorelina wywiera bezpośredni wpływ na gonady poprzez zmniejszenie wrażliwości obwodowych receptorów GnRH.

9.1.1 Wskazania

Zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania tryptoreliny pod postacią preparatu Diphereline SR 3,75[®] są:

- rak gruczołu krokowego; leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego);
- rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne;
- przedwczesne dojrzewanie płciowe (przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 10. rokiem życia u chłopców);
- endometrioza narządów płciowych i zewnętrzna (stadium od I do IV); leczenie nie powinno być prowadzone dłużej niż przez 6 miesięcy;
- włókniakomięśniaki macicy; leczenie w zakresie przygotowania do zabiegu chirurgicznego lub u pacjentek, których nie zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego;
- niepłodność u kobiet; leczenie uzupełniające w połączeniu z podawaniem gonadotropin (hMG, FSH, hCG) w celu wywołania jajczkowania, w przygotowaniu do zapłodnienia zewnątrzustrojowego i przeniesienia zarodka do macicy.

9.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Poniżej opisano dawkowanie tryptoreliny w leczeniu włókniakomięśniaków macicy.

Leczenie musi zostać rozpoczęte w ciągu pierwszych pięciu dni cyklu miesięczkowego. Diphereline SR 3,75® powinno się podawać co cztery tygodnie. U pacjentek, u których planowany jest zabieg chirurgiczny, leczenie prowadzi się przez 3 miesiące. Natomiast u pacjentek nie kwalifikujących się do operacji leczenie ogranicza się do sześciu miesięcy.

Lek jest podawany we wstrzyknięciu domięśniowym po doraźnym przygotowaniu.

9.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania tryptoreliny u kobiet są:

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu leczniczego,
- nadwrażliwość na GnRH lub analogi GnRH,
- ciąża i okres karmienia piersią;
- przedwczesne GnRH-niezależne dojrzewanie płciowe.

9.1.4 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia tryptoreliną kobiet, w oparciu o Charakterystykę produktu Diphereline SR 3,75®.

Tab. 13. Działania niepożądane tryptoreliny (Diphereline SR 3,75®).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często (≥1/100 do <1/10) Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	nudności, ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej biegunka, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często (≥1/100 do <1/10) Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	rumień w miejscu iniekcji, stan zapalny w miejscu iniekcji, ból w miejscu iniekcji gorączka, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często (≥1/100 do <1/10) Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	wzrost masy ciała wzrost ciśnienia krwi
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często (≥1/100 do <1/10) Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	skurcze mięśni, ból stawów ból mięśni, osłabienie mięśniowe
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często (≥1/10) Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	ból głowy, spadek libido zawroty głowy
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często (≥1/10) Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	zmiany nastroju, zaburzenia snu depresja, niepokój oraz stan splątania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często (≥1/10) Często (≥1/100 do <1/10) Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	bolesna stosunki, bolesne miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych (w tym krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny), spadek libido, zespół nadmiernej stymulacji jajników, przerost jajników, ból w miednicy małej, suchość sromu i pochwy ból sutków (piersi) brak miesiączki

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często ($\geq 1/10$) Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	nadmierna potliwość, świąd, wysypka, obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często ($\geq 1/10$)	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	duszność
Zaburzenia oka	Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	zawroty głowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu	nadwrażliwość

9.2 Goserelina

Opis gosereliny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zoladex®⁴⁹.

Nazwa międzynarodowa	goserelina
Nazwa handlowa	Zoladex®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L 02 AE 03 (leki stosowane w terapii hormonalnej)
Postać	implant podskórny
Dawka	3,6 mg
Droga podania	podskórnice
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	23.02.1994 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	22.05.2009 r.
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca UK Ltd 2 Kingdom Street London W2 6BD Wielka Brytania

Goserelina jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu – gonadoliberyny (LHRH – *luteinizing hormon releasing hormone*). W wyniku długotrwałego podawania goserelina hamuje wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH), co prowadzi do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i estradiolu u kobiet. Działanie to przemija po zakończeniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inni antagoniści LHRH, może powodować przemijające zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i estradiolu u kobiet.

W kobiet stężenie estradiolu w surowicy zmniejsza się po 21 dniach od pierwszego wstrzyknięcia, supresja może być podtrzymywana dzięki podawaniu kolejnej dawki co 28 dni, a stężenie estradiolu jest porównywalne ze stężeniem obserwowanym u kobiet w okresie menopauzy. Ta supresja powoduje wywołanie reakcji na leczenie w przypadku zależnych od hormonów raka sutka, endometriozy i włókniaków macicy. U większości pacjentek dochodzi do ścieńczenia endometrium, czego wyrazem jest zatrzymanie miesiączkowania.

U kobiet z włókniakami macicy i stwierdzoną niedokrwistością goserelina podawana równocześnie z preparatami żelaza powoduje zatrzymanie miesiączkowania, zwiększenie stężenia hemoglobiny oraz innych parametrów hematologicznych. Leczenie skojarzone oboma preparatami prowadzi do zwiększenia stężenia hemoglobiny o 1 g/l, większego niż w przypadku podawania tylko preparatów żelaza.

9.2.1 Wskazania

Zarejestrowane wskazania gosereliny:

- rak gruczołu krokowego: goserelina jest wskazana w leczeniu raka gruczołu krokowego reagującego na leczenie hormonalne;
- leczenie raka sutka u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne;
- endometrioza: leczenie endometriozy, goserelina łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza wielkość i liczbę zmian endometrialnych;
- ścięczenie endometrium: goserelina jest wskazana do wstępnego ścięczenia endometrium przed planowanym zabiegiem ablacji lub resekcji endometrium;
- włókniaki macicy: w połączeniu z preparatami żelaza przed zabiegiem operacyjnym prowadzi do poprawy parametrów hematologicznych;
- rozród wspomagany: goserelina jest podawana w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji.

9.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli:

Jeden implant gosereliny 3,6 mg podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha, co 28 dni. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ani u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentek z niedokrwistością z powodu włókniaków macicy produkt Zoladex w dawce 3,6 mg można stosować w skojarzeniu z preparatami żelaza do 3 miesięcy przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Dzieci:

Preparat Zoladex nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

9.2.3 Przeciwwskazania

Gosereliny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na goserelinę, którykolwiek składnik produktu, lub inne analogi LHRH.

Nie zaleca się stosowania gosereliny u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

9.2.4 Działania niepożądane

Kobiety:

Stosowanie analogów LHRH u kobiet może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Ostatnie doniesienia wskazują, że średnia utrata wysycenia kości w kręgosłupie po 6-miesięcznym leczeniu wynosi 4,6%. W 6 miesięcy po zakończeniu leczenia opisywana wartość wynosi 2,6%.

U pacjentek z endometriozą leczonych produktem Zoladex zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (codzienna dawka estrogenu z progestagenem) zmniejsza utratę wysycenia mineralnego kości i objawy naczynioruchowe.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Zoladex u pacjentek ze stwierdzonymi zaburzeniami metabolicznymi dotyczącymi układu kostnego.

Po zastosowaniu produktu Zoladex mogą wystąpić trudności podczas rozwierania szyjki macicy, gdyż goserelina może powodować zwiększenie oporu szyjki macicy.

Dotychczas nie ma danych klinicznych na temat wyników leczenia łagodnych schorzeń ginekologicznych produktem Zoladex dłużej niż 6 miesięcy.

Po zastosowaniu produktu Zoladex w skojarzeniu z gonadotropiną obserwowano, tak jak w przypadku stosowania innych leków z grupy agonistów LHRH, występowanie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji (OHSS). Stwierdzono, że w niektórych przypadkach zastosowanie agonistów LHRH w postaci preparatów o długotrwałym działaniu w celu zahamowania czynności przysadki, może prowadzić do zwiększonego zapotrzebowania na gonadotropinę. Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji owulacji pacjentka powinna podczas stosowania produktu Zoladex pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, tak aby objawy świadczące o wystąpieniu tego zespołu były jak najwcześniej wykryte. Nasilenie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji może zależeć od stosowanej dawki gonadotropiny. W przypadku wystąpienia OHSS może być konieczne zaprzestanie podawania ludzkiej gonadotropiny łożyskowej.

U pacjentek ze stwierdzonym zespołem policystycznych jajników produkt Zoladex należy stosować w rozrodzie kontrolowanym ze szczególną ostrożnością ze względu na możliwość stymulacji większej liczby komórek jajowych.

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

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień ... Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia ...
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z leuproreliną
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	

10 SPIS TABEL

Tab. 1. Liczba kobiet hospitalizowanych w 2013 z powodu mięśniaków macicy. ⁴	8
Tab. 2. Czynniki etiologiczne powstawania mięśniaków macicy. ^{1,3,5}	9
Tab. 3. Czynniki regulujące wzrost mięśniaków macicy. ^{5,6}	11
Tab. 4. Opis wybranych metod diagnozy mięśniaków macicy. ^{3,11}	13
Tab. 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. ^{10,15,16,17,18,19}	22
Tab. 6. Interakcje octanu uliprystalu z innymi produktami leczniczymi.....	29
Tab. 7. Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania octanu uliprystalu na podstawie danych z badań III fazy.....	31
Tab. 8. Wstępnie zidentyfikowane badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. ^{23,24,25,26,27,28,29}	34
Tab. 9. Działania niepożądane zaobserwowane u kobiet stosujących octan leuproreliny w leczeniu mięśniaków macicy.....	40
Tab. 10. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania octanu uliprystalu (Esmya®) ze środków publicznych.....	43
Tab. 11 Dane refundacyjne leków dostępnych w Polsce o potencjalnej przydatności klinicznej w farmakoterapii mięśniaków macicy. ⁴³	46
Tab. 12. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	63
Tab. 13. Działania niepożądane tryptoreliny (Diphereline SR 3,75®).....	66

11 SPIS RYCIN

Ryc. 1. Rodzaje mięśniaków macicy.....	12
--	----

12 PIŚMIENICTWO

¹Knapp P, Chabowski A, Knapp P. Epidemiologia mięśniaków macicy, *Przegląd Menopauzalny* 2012; 2: 119–123.

²Pisarski T. Położnictwo o ginekologia. Wyd. Lek. PZWL 1998: 712.

³Robak-ChołubekD, Jakiel G. Mięśniaki macicy, *Przegląd Menopauzalny* 2006; 6: 409-412.

⁴NFZ. Statystyka JGP. Rok 2012 – Katalog 1a. M-Choroby żeńskiego układu rozrodczego <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> [dostęp 03.06.2014]

⁵Knapp P, Chabowski A. Molekularne i cytogenetyczne podstawy rozwoju mięśniaków macicy, *Postepy Hig Med. Dosw*, 2012; 66: 23-32.

⁶Flake GP, Andersen J; Dixon D. Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas: A Review, *Environmental Health Perspectives* 2003; 8 (111): 1037-1054.

⁷Banyś A, Bułaś L, Długosz E, Szulc-Musiał B, Jankowski A. Angiogeneza w chorobie nowotworowej, *Farm Pol*, 2009, 65(4): 247-250.

⁸<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> [dostęp 07.05.2014]

⁹Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, Metz G, Lammes FB. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding, *Obstet Gynecol.* 1999;93:743–748 (II-2).

¹⁰AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2012, 2 (19): 152-171.

¹¹Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, Fentiman G, Lethaby A, Rademaker L, Roberts H, Sadler L, Strid J, An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001; 41: 125-140.

¹²Bajeka N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage, *HumReprodUpdate*.2000; 6 (6) :614-20.

¹³Mukhopadhaya NGP, Manyonda IT. Uterine fibroids: impact on fertility and pregnancy loss, *Obstetrics, Gynaecology& Reproductive Medicine*, 17 (11): 311–317.

¹⁴Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence, *Fertility and Sterility* 2009, 4 (91): 1215–1223.

¹⁵Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy. *Przegląd Menopauzalny* 2012,2:73–80.

¹⁶ Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. *Ginekol Pol.* 2012;83:555-7.

¹⁷Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun J-L, De Jesus I. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;165:156-64.

¹⁸ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.

¹⁹ National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Heavy Menstrual Bleeding. NICE Clinical Guidelines, No. 44. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11002/30401/30401.pdf> [dostęp 06.05.2014]

²⁰http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf [dostęp 07.05.2014]

²¹Jakiel G, Słabuszewska-Józwiak A, Czeakańska-Rawska M, Rawski W, Baran A, Bińkowska M. Czy będziemy rzadziej operować mieniaki macicy? *Przegląd Menopauzalny* 2013; 4: 328–332.

²²http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002041/WC500124085.pdf [dostęp 06.05.2014]

²³Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery, *N Engl J Med* 2012;366:409-20.

²⁴Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sodowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids, *N Engl J Med* 2012;366:421-32.

²⁵Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate, *FertilSteril.* 2014 Mar 12.

²⁶ Treatment of Uterine Fibroids With CDB-2914, an Experimental Selective Progesterone Receptor Antagonist (NCT00044876).

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00044876> [dostęp 06.05.2014]

²⁷Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, Blocker W, Nieman LK. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(5):1129-36.

²⁸ Treatment of Uterine Fibroids With the Selective Progesterone Receptor Modulator CDB-2914 (NCT00290251).

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00290251?term=ulipristal+acetate&rank=2> [dostęp 06.05.2014]

²⁹Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril*. 2011;95(2):767-72.

³⁰ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 05.05.2014]

³¹Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

³²

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002041/human_med_001542.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 15.11.2013]

³³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex®

³⁴ Charakterystyka Produktów Leczniczych Lucrin Depot®, 3 75 mg, 11,25 mg

³⁵ Charakterystyka Produktów Leczniczych Lucrin PDS®, 3 75 mg, 11,25 mg

³⁶ Charakterystyka Produktów Leczniczych Decapeptyl Depot®, Diphereline SR 3,75®

³⁷http://leki.urpl.gov.pl/files/Lucrin_Depot_3_75mg.pdf [dostęp 06.05.2014]

³⁸http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002041/human_med_001542.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 07.05.2014]

³⁹ <http://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?query=esmya> [dostęp 12.08.2014]

⁴⁰

http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/834_13_ulipristal_acetate_Esmya/ulipristal_acetate_Esmya [dostęp 12.08.2014]

⁴¹ http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/complete_SR0326_Fibrystal_19-Nov-13_e.pdf [dostęp 16.05.2013]

⁴²http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/esmya_18072012_avis_ct12237.pdf [dostęp 07.05.2014]

⁴³Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

⁴⁴ Obwieszczenie Prezesa Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf [dostęp 13.08.2014]

⁴⁵Charakterystyka Produktu Leczniczego Jaydess®

http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2013-01-30_jaydess_chpl_final_version_29012013.pdf [dostęp 13.08.2014]

⁴⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Levosert®

http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2013-06-20_levosert_smpc_pl.pdf [dostęp 13.08.2014]

⁴⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Mirena®

http://urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2014-01-13_mirena_spc_ccdsv16_zm_046_clean_02012014.pdf [dostęp 13.08.2014]

⁴⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline SR 3,75®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/DipherelineSR375_proszekirozp_375mg.pdf
[dostęp 09.12.2014]

⁴⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex®

http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex_implant_36mg.pdf [dostęp 09.12.2014]

⁵⁰ [REDACTED] Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza kliniczna. Warszawa 2014.