

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

**Odpowiedź na pismo
nr MZ-PLR-4610-169(4)/MKR/14**



Warszawa

2014

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag, zawartych w pismach Ministerstwa Zdrowia o nr:

- MZ-PLR-4610-169(4)/MKR/14

dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Komentarz do uwagi 1

Rozdział/strona/tabela, w których wprowadzono zmiany w zaktualizowanych dokumentach	Opis wprowadzonych zmian
Analiza ekonomiczna a) rozdział 2.6.9, Tab. 13, b) rozdział 2.6.10.2 oraz Tab. 16, Tab. 18 i Tab. 19, Tab. 31, c) rozdział 3 i Tab. 37, Tab. 39, Streszczenie, Dyskusja	a) uwzględnienie danych Głównego Urzędu Statystycznego o ryzyku zgonu z 2013, b) uwzględnienie grupy limitowej 141.2 w oszacowaniach kosztu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz dodatkowo uwzględnienie danych o refundacji z okresu maj 2013- kwiecień 2014 (które ukazały się w czasie trwania prac nad analizami) zamiast danych z okresu kwiecień 2013- marzec 2014 w oszacowaniach kosztu NLPZ i kosztu progesteronu, c) uwzględniono nowy próg efektywności kosztowej d) zaktualizowano wyniki analiz
Analiza wpływu na budżet a) rozdział 2.6.2, Tab. 23, Tab. 25, Tab. 26 b) rozdział 3, Wnioski, Streszczenie	a) uwzględnienie grupy limitowej 141.2 w oszacowaniach kosztu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz dodatkowo uwzględnienie danych o refundacji z okresu maj 2013- kwiecień 2014 (które ukazały się w czasie trwania prac nad analizami) zamiast danych z okresu kwiecień 2013- marzec 2014 w oszacowaniach kosztu NLPZ i kosztu progesteronu, b) zaktualizowano wyniki analiz
Analiza racjonalizacyjna Tab. 3	Uwzględnienie zaktualizowanych wyników analizy wpływu na budżet
Analiza problemu decyzyjnego rozdział 7, Tab. 11	usunięto leki z grupy limitowej 141.3 i 141.4, które nie mają wskazanania do stosowania w bólach miesiączkowych

Komentarz do uwagi 2

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.¹

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: buserelina, 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;²
- 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;^{3,4}
- 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.⁵

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 specyficznym w leczeniu mięśniaków macicy.⁶

Wobec powyższych, za komparatory w raporcie HTA przyjęto:

- placebo,
- leuprorelina - inny lek zarejestrowany w leczeniu objawów mięśniaków macicy u pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, nier refundowany w tym wskazaniu, ale posiadający badanie bezpośrednie z octanem uliprystalu (z powyższych względów leuprorelina była komparatorem na etapie analizy klinicznej; ze względu na brak refundacji w analizowanym wskazaniu – nie była komparatorem w analizie ekonomicznej i BIA).

Opis leuproreliny przedstawiono w rozdziale 4.1 Analizy Problemu Decyzyjnego. Opis tryptoreliny i gosereliny przedstawiono w aneksie do APD.

Octan uliprystalu (Esmya®) w pojedynczej doustnej dawce dobowej 5 mg zarejestrowany jest w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym. Zastosowanie octanu uliprystalu przed zabiegiem (zgodnie z opiniami ekspertów) uzasadnione jest takimi korzyściami klinicznymi jak możliwość wykonania miomektomii zamiast histerektomii, możliwość wykonania miomektomii metodą laparoskopową, możliwość wykonania jednoczesowej miomektomii histeroskopowej, wyprowadzenie pacjentki z anemii, mniejsza utrata krwi podczas operacji oraz mniejsze ryzyko transfuzji. Ze względu na zarejestrowane wskazanie (tj. leczenie przedoperacyjne), operacja usunięcia mięśniaków nie jest terapią alternatywną.

Niemniej aby wyjść naprzeciw sugestiom w Analizie ekonomicznej zaprezentowano scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający natychmiastową operację.

Rozdział/strona/tabela, w których wprowadzono zmiany w zaktualizowanych dokumentach	Opis wprowadzonych zmian
Analiza problemu decyzyjnego aneks 9.1 i 9.2	dodano opis tryptoreliny i gosereliny
Analiza ekonomiczna rozdział 2.7 Tab. 36, rozdział 3.2 Tab. 39	analizę ekonomiczną uzupełniono o jeden scenariusz analizy wrażliwości oceniający wpływ skrócenia czasu oczekiwania na zabieg do zera w grupie stosujących standardową terapię (natychmiastowa operacja).

Komentarz do uwagi 3

W dniu 10.12.2014 drugi, odrębny badacz [REDAKTOR] powtórzył wyszukiwanie zgodnie ze strategiami zamieszczonymi w Analizie Klinicznej (Aneks 8.1; data odcięcia zgodna z datą pierwotnego wyszukiwania) i zdublował proces selekcji badań na podstawie tytułów i abstraktów (pozostałe etapy procesu wyszukiwania i selekcji badań były zdublowane już wcześniej). Badacz zidentyfikował te same publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu, które zostały opublikowane do daty ukończenia raportu HTA. Odnotowano pełną zgodność pomiędzy ocenami obu badaczy. Lista badań włączonych do przeglądu nie wymagała modyfikacji.

Uzupełniono informację w rozdziale 3.1 Analizy Klinicznej.

Komentarz do uwag 4 i 5

Wniosek refundacyjny dla preparatu Esmya (uliprystal acetate; tabl. 5 mg; kod EAN 5909990958436) obejmuje wskazanie: **leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych** [REDACTED].

PICO w analizach HTA odnosi się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

W Analizie klinicznej w Tab. 2 (Kryteria selekcji randomizowanych badań klinicznych octanu uliprystalu do przeglądu systematycznego) zaznaczono, że kwalifikowane będą randomizowane badania kliniczne dotyczące „drosłych kobiet, w wieku rozrodczym, z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy, przed leczeniem operacyjnym” oraz w miarę dostępności danych [REDACTED].

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych ograniczonych do [REDACTED].

Odnalezione i zakwalifikowane badania kliniczne (PEARL I, PEARL II) zostały zrealizowane w następujących populacjach:

Badanie	Średni wiek ± odchylenie standardowe	Zakres	Źródło
PEARL I - Esmya 5 mg - Esmya 10 mg - placebo	41.2±5.9 42.0±5.6 41.6±5.6	24 do 50 lat* 23 do 50 lat* 26 do 50 lat*	Donnez 2012a (N Engl J Med 2012;366:409-20), *materiały producenta
PEARL II - Esmya 5 mg - Esmya 10 mg - octan leuproreliny	40.1±6.2 40.7±6.3 40.3±6.2	25 do 50 lat** 20 do 50 lat** 24 do 51 lat**	Donnez 2012b (N Engl J Med 2012;366:421-32.) (**Aneks dostępny on-line na stronie czasopisma)

Biorąc pod uwagę powyższe charakterystyki można powiedzieć, [REDACTED] stanowiły mniej więcej połowę badanych w badaniach PEARL I oraz PEARL II, a więc odnalezione badania odnoszą się również do wnioskowanej populacji.

Ograniczenie wnioskowanej populacji do kobiet [REDACTED] wynika z następujących przesłanek:

- Świadomości ograniczoności budżetu NFZ na refundację leków i troski o maksymalną racjonalizację wydatków płatnika.
- Wnioskodawca uważa, że w pierwszej kolejności refundacją powinny być objęte [REDACTED]. W Polsce bardzo częstą metodą leczenia mięśniaków jest histerektomia czyli zabieg usunięcia macicy. Taki zabieg powoduje oczywiście u kobiety całkowitą niepłodność.
- Zastosowanie Esmya może spowodować zmianę klasyfikacji zabiegu z histerektomii na zabieg usunięcia samych mięśniaków z zachowaniem macicy i możliwości prokreacyjnych.

Octan uliprystalu powoduje zmniejszenie objętości mięśniaków macicy dzięki czemu zabiegi usunięcia samych mięśniaków np. technikami endoskopowymi są możliwe do wykonania. Usunięcie mniejszych mięśniaków pozostawia mniejszą ilość zrostów, a więc kobieta będzie miała w przyszłości większą szansę na zajście w ciążę. Załączamy pracę Mathieu Luyckx i wsp. „First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids” z 2014 roku. Praca ta opisuje analizę ciąż u kobiet po terapii octanem uliprystalu.⁷ [REDACTED]

[REDACTED] Tym samym nie wykorzystano danych Głównego Urzędu Statystycznego. Dodatkowo wsparcie granicy [REDACTED] można znaleźć w piśmiennictwie fachowym.⁹ W oparciu o tę publikację kobiety około [REDACTED] będą miały zamiast małej – minimalną szansę [REDACTED]

Komentarz do uwagi 6

Tabela 10 w Analizie ekonomicznej została uzupełniona o szczegółowe wskazanie danych bibliograficznych:

Dane dla większości działań niepożądanych zamieszczono w publikacji z badania (Donez 2012¹⁰), tj. dla bólu głowy, bólu i tklivości piersi, bólu brzucha. Informację o odsetku pacjentek z uderzeniami gorąca w badaniu PEARL I zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego Esmya® dostępnej na stronie EMA (Europejskiej Agencji Leków) (patrz strona 8 dokumentu).¹¹ Odsetek pacjentek z wzrostem grubości endometrium określono również na podstawie danych z ChPL. Zgodnie z dokumentem (strona 7) występuje ono u 10-15% pacjentek (średnio 12,5%). Nie odnaleziono natomiast danych o występowaniu utraty gęstości kości, tym samym założono, że zdarzenie nie występuje.

Komentarz do uwag dodatkowych

- Analizę ekonomiczną zaktualizowano z uwzględnieniem nowego progu opłacalności procedur medycznych (3 x per capita w wysokości 119 577 PLN).
- Analiza wrażliwości w Analizie ekonomicznej została rozszerzona o scenariusz natychmiastowego leczenia operacyjnego.
- Przygotowano nowe wersje pdf do poprawionych dokumentów i sprawdzono identyczność wersji word oraz pdf.

Rozdział/strona/tabela, w których wprowadzono zmiany w zaktualizowanych dokumentach	Opis wprowadzonych zmian
Analiza ekonomiczna a) rozdział 2.7 Tab. 36, rozdział 3.2 Tab. 39 b) rozdział 3 Tab. 38 i Tab. 40	a) analizę ekonomiczną uzupełniono o jeden scenariusz analizy wrażliwości oceniający wpływ skrócenia czasu oczekiwania na zabieg do zera w grupie stosujących standardową terapię (natychmiastowa operacja). b) wykonano analizę progową dla nowego progu wynoszącego 119 577 zł/QALY.

Piśmiennictwo

1

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

² Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex®

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

⁴ Charakterystyka Produktów Leczniczych Lucrin PDS®, 3 75 mg 11,25 mg

⁵ Charakterystyka Produktów Leczniczych Decapeptyl Depot®, Diphereline SR 3,75®

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

⁷ Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. Fertil Steril. 2014 Nov;102(5):1404-9.

⁸ Minister Zdrowia. Program - Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. Projekt z dnia 29.10.2012 r. http://www.nasz-bocian.pl/webfm_send/62 [dostęp 07.11.2013 r.]

⁹ Wołczyński S. Zaawansowany wiek rozrodczy a płodność. Wytyczne SOGC 2011. Komentarz. Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo 2012/05. <http://www.mp.pl/ginekologia/endokrynologia/show.html?id=73834> [dostęp 11.12.2014]

¹⁰ Donnez 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.

¹¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Esmya®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002041/WC500124085.pdf [dostęp: 2014.12.11].