

Rekomendacja nr 64/2016

z dnia 21 października 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Esmya,
uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu:
„Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym
z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu
leczenia trwającym do 3 miesięcy”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: „Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy” **pod warunkiem** wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka typu „cap”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy wnioskowaną technologią a naturalnym przebiegiem choroby w zakresie m.in. zmniejszenia objętości mięśniaków macicy, redukcji krwawienia oraz poprawy jakości życia. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy klinicznej nie udowodniono, że stosowanie terapii przed zabiegiem wpłynie na jego rodzaj oraz przebieg. Zatem niemożliwe jest jednoznaczne stwierdzenie, że zastosowane leczenie przedoperacyjne ma istotny wpływ na wynik operacji, jej inwazyjność oraz stan zdrowia pacjentki po zabiegu.

Analiza ekonomiczna wykazała efektywność kosztową względem komparatora. Należy mieć jednak na uwadze, że charakteryzowała się ona wieloma ograniczeniami wpływającymi na jej wiarygodność, obejmującymi m.in. przyjęcie założeń (na podstawie opinii ekspertów) o zmianie operacji na mniej inwazyjną oraz braku rezygnacji pacjentek z operacji.

W ramach analizy wpływu na budżet największe wątpliwości budzą oszacowania dotyczące liczebności populacji, która w realnych warunkach stosować będzie produkt leczniczy Esmya. Należy wskazać, że w rzeczywistej praktyce klinicznej prawdopodobny jest scenariusz, w którym dojdzie do niekontrolowanego wzrostu liczby pacjentek, ze względu na możliwy nawrót choroby po zastosowaniu miomektomii, bądź związany z rezygnacją pacjentki z operacji i konieczności ponownego przyjęcie preparatu.

Jednocześnie należy wskazać, że zaproponowany w ramach wniosku instrument dzielenia ryzyka nie jest wystarczający, aby zabezpieczyć budżet płatnika publicznego. Liczne wątpliwości dotyczące możliwych nadużyć stosowania leku oraz brak narzędzi kontrolujących uzasadniają wprowadzenie mechanizmu typu „cap”, dzięki któremu płatnik publiczny nie będzie ponosił kosztów refundacji poza określoną liczbę pacjentek, w przypadku niekontrolowanego wzrostu populacji docelowej.

Należy również podkreślić, że stosowanie octanu uliprystalu jest działaniem rekomendowanym zarówno w wytycznych klinicznych, jak i w ocenach ekspertów. Stanowić on może opcję terapeutyczną przyczyniającą się do zwiększenia prawdopodobieństwa zachowania płodności u kobiet z mięśniakami macicy. Ponadto lek ten jest refundowany w 24 krajach Unii Europejskiej, w tym w 5 o zbliżonym do Polski PKB.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990958436, cena zbytu netto: ████████ N, we wskazaniu: „Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy”.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej i poziom odpłatności: lek dostępny w aptecce na receptę, z odpłatnością dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej.

W ramach wniosku zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Wiek oraz rasa są najistotniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia opisywanej choroby. Ponadto czynnikami ryzyka wystąpienia mięśniaków macicy mogą być: przedłużona ekspozycja na estrogeny (kobiety, u których pierwsza miesiączka wystąpiła przed 13. r.ż. mają większe ryzyko wystąpienia mięśniaków, podawanie leków wywołujących hipostrogenizm wiąże się ze zmniejszeniem objętości guzów), rodność (ryzyko zmniejszone o 20-50% w przypadku urodzenia jednego dziecka i nawet 70-80% u kobiet, które urodziły więcej niż czwórkę dzieci), hormonoterapia, BMI, palenie papierosów.

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

Alternatywna technologia medyczna

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

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, najczęściej wymienianą opcją terapeutyczną stosowaną w celu zmniejszenia objętości macicy i mięśniaków oraz kontroli krwawienia przed operacją u pacjentek, u których macica jest powiększona lub zniekształcona są analogi GnRH (gonadoliberyna). Ponadto w wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania octanu uliprystalu w omawianym wskazaniu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. Poz. 68), obecnie żadna technologia lekowa nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Esmya, zawiera octan uliprystalu (UPA), który jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego, wykazującym działanie tkankowo swoiste i częściowo antagonistyczne dla progesteronu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wnioskowany lek jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym;
- w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z pierwszym wymienionym wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności UPA przeprowadzono w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby (NPCh) Do analizy włączono:

- 1 badanie RCT (badanie kliniczne z randomizacją, ang. randomized clinical trial) bezpośrednio porównujące skuteczność preparatu Esmya względem placebo (PEARL I, opisane w 3 publikacjach Donnez 2012a, EMA 2011, Barlow 2014). Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 144 osoby, zaś okres obserwacji wynosił 13 tygodni leczenia oraz wizyty kontrolne po 17, 26 i 38 tygodniu. Badanie zostało ocenione na 5/5 punktów w skali Jadada.
- 1 badanie obserwacyjne, w którym porównywano skuteczność pomiędzy następującymi interwencjami: placebo + miomektomia histeroskopowa a UPA + miomektomia histeroskopowa. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 50 osób, zaś okres obserwacji wynosił 3 miesiące. Badanie zostało ocenione na 7/9 gwiazdek w skali NOS.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie UPA vs. NPCh (PEARL I)

W badaniu porównujących bezpośrednio UPA z NPCh raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej, obejmujące m.in (wartości podane dla 13 tyg.):

- 73% większe prawdopodobieństwo redukcji krwawień z macicy (wyrażoną w liczbie kobiet osiągających wynik w kwestionariuszu PBAC <75 w populacji ogólnej – mITT (ang. modified intention-to-treat); różnica ryzyk (ang. risk difference) RD (95%CI)= 0,73 (0,60; 0,85), (ang. number needed to treat oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym) NNT(95%CI)= 2 (2; 2);
- 63% mniejsze ryzyko wystąpienia wtórnego braku menstruacji w populacji ogólnej – mITT; RD (95%CI)= 0,63 (0,51; 0,75), NNT(95%CI)= 2 (2; 2);
- Regularne krwawienia (w populacji ogólnej – mITT); RD (95%CI)= -0,81(-0,92; -0,70), NNT(95%CI)= 2 (2; 2)
- Zmniejszenie o $\geq 25\%$ całkowitej objętości mięśniaków macicy w 13 tyg. (populacja ITT): RD (95%CI)= 0,23 (0,08; 0,39); NNT(95%CI)= 5 (3; 13)
- Zmniejszenie $\geq 25\%$ objętości macicy w 13 tyg. (populacja PP (ang. per protocol)): RD (95%CI)= 0,28 (0,16; 0,40); NNT(95%CI)= 4 (3; 7)
- Zmianę oceny jakości życia w populacji ogółem: Mediana różnic (95% CI) = -4,0 (-6,0; -1,0); p=0,001;
- Zmianę całkowitej objętości mięśniaków macicy (względem wartości w chwili kwalifikacji do badania lub względem wartości początkowych) [%]:
 - w populacji mITT: Mediana różnic (95% CI) = -22,6 (-36,1; -8,2); p=0,002;
 - w populacji ogółem – ITT (analiza wrażliwości): Mediana różnic (95% CI) = -19,6 (-31,2; -6,5); p=0,002
 - W populacji PP: Mediana różnic (95% CI) = -21,1 (-40,6; -1,1); p=0,002;
- Zmianę poziomu hemoglobiny [g/dl]: MD (różnica średnich, ang. mean difference) (95% CI)= 0,92 (0,39; 1,44)
- Zmianę poziomu hematokrytu [%]: MD (95% CI)= 2,55 (0,97; 4,13)

Brak istotnych różnic w wynikach dla wskazanego porównania otrzymano m.in. zakresie:

- zmiany oceny jakości życia (analiza w subpopulacjach),
- nasilenia bólu,
- zmiany objętości macicy,
- deformacji jam macicy
- poziomu Hb > 12 /dl i hematokrytu >36%.

Ponadto nie wykazano istotności statystycznej w przypadku różnic w liczbie odwoływanych operacji z powodu poprawy oraz liczbie przeprowadzonych mniej inwazyjnych operacji niż pierwotnie planowano.

Porównanie bezpośrednie UPA + miomektomia vs NPCh + miomektomia (badanie Simone 2016)

W badaniu Simone 2016 istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej otrzymano w zakresie:

- Większego prawdopodobieństwa całkowitej resekcji mięśniaków macicy w grupie UPA; RD (95%CI)= 0,24(0,03; 0,45), NNT(95%CI)= 5 (3; 36);

- Większego prawdopodobieństwa zadowolenia chorych z leczenia w 13 tyg. po miomektomii w grupie UPA; RD (95%CI)= 0,31 (0,02; 0,60); NNT(95%CI)=4 (2; 42)
- Czasu wykonania miomektomii (min.); MD(95% CI) [%]= -8,80 (-17,38; -0,22).

Brak różnic istotnych statystycznie otrzymano dla punktów końcowych:

- powikłania śródoperacyjne,
- perforacja macicy,
- przeprowadzenie kolejnej operacji u pacjentek po niecałkowitej resekcji mięśniaków,
- infuzja i absorbcja płynu.

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej nie przedstawiono badań opisujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo

W zakresie analizy bezpieczeństwa odnotowano różnice istotne statystycznie na niekorzyść UPA obejmujące:

- нефизjologiczne zmiany w endometrium; zmiany te występowały częściej w grupie UPA (w 38 tyg. zmiany te zanikły u prawie wszystkich pacjentek);
- poziom cholesterolu; w 13 tyg. badania poziom cholesterolu był IS wyższy w grupie UPA (w kolejnych okresach obserwacji różnica była nieistotna statystycznie);
- grubość endometrium; wyższą liczbę pacjentek z grubością endometrium w 13 tyg. > 16 mm odnotowano w ramieniu UPA;

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych ogółem;
- krwawienia z macicy, krwawień z jajnika;
- mięśniaków wystających poza szyjkę macicy;
- nowotworów;
- bolesnego miesiączkowania, bólów piersi, zaburzeń żołądkowo – jelitowych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń endokrynologicznych, metabolicznych i odżywiania i potrzeb przeprowadzania transfuzji krwi.

W żadnej z badanych grup nie doszło do zgonu i nie zarejestrowano ciężkich TEAE (ang. treatment emergent adverse events – zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia) związanych ze stosowaniem leku.

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

W rekomendacji EMA 2011 wskazuje się na bardzo częste działania niepożądane w postaci: braku miesiączki, zwiększenia grubości endometrium oraz uderzeń gorąca.

Ponadto w bazie ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) do sierpnia 2016 r. zgłoszono 387 podejrzewanych działań niepożądanych leku Esmya. W większości były to zaburzenia związane z układem rozrodczym i piersiami.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badania włączone do analizy klinicznej w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniały wpływu zastosowanej technologii medycznej na przebieg operacji, jej rodzaj oraz stan zdrowia pacjentki po zabiegu. Należy wskazać, że w ramach wnioskowanej technologii jako znaczący efekt terapii wskazuje się zmianę operacji na mniej inwazyjną, jednak w ramach analizy nie przedstawiono dowodów potwierdzających ww. założenie. Należy także zaznaczyć, że w badaniu PEARL I dostępne są wyniki dla liczby odwoływanych operacji z powodu poprawy oraz liczby przeprowadzonych mniej inwazyjnych operacji niż pierwotnie planowano. Jednak w zakresie tych punktów końcowych nie otrzymano różnic istotnych statystycznie.
- Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentek w wieku rozrodczym, zaś ok. 10% badanych w badaniu PEARL I stanowiły pacjentki w wieku innym niż rozrodczy. Należy także wskazać, że w badaniu Simone 2016 wzięły udział jedynie pacjentki z mięśniakami macicy umiejscowionymi podśluzówkowo, co nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji pacjentek, która obejmuje pacjentki z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków, bez rozróżnienia ze względu na ich umiejscowienie.
- Wyniki badania PEARL I budzą wątpliwości co do jakości, ze względu na duże rozbieżności w liczebności grup, w obrębie których rozpatrywano poszczególne punkty końcowe. Pomimo jasno określonych, zarówno w protokole badania, jak i publikacjach Donnez 2012 i EMA 2011, populacji (mITT, populacja ITT w analizie wrażliwości, PP), które brano pod uwagę w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa, autorzy publikacji nie stosują konsekwentnie ustalonych wartości podczas analizowania wyników kolejnych punktów końcowych.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W badaniu PEARL I nie wskazano w jakiej fazie cyklu menstruacyjnego dokonywano pomiaru grubości endometrium podczas kwalifikacji do badania, co jest istotne dla interpretacji wyniku i określenia jego związku z leczeniem.
- W badaniu Simone 2016 kobiety nie przyjmujące octanu uliprystalu były poddawane zabiegowi bezpośrednio (brak danych na temat okresu oczekiwania, dostępna jest natomiast informacja, że wola natychmiastowej operacji była jednym z powodów rezygnacji kobiet z leczenia przedoperacyjnego), co może nie odpowiadać rzeczywistym warunkom polskiej praktyki. Jak wynika z danych przedstawionych przez wnioskodawcę czas oczekiwania na operację mięśniaków macicy w Polsce wynosi ok. 3 miesiące.
- W badaniu Simone 2016 brakuje precyzyjnie sformułowanego celu badawczego – autorzy określają go w sposób ogólny, jako użyteczność leczenia przedoperacyjnego za pomocą octanu uliprystalu w przypadku pacjentek poddawanych wysoce skomplikowanej miomektomii histeroskopowej. Brak dokładnej informacji o celu i sposobie badania przekłada się na niepewność wnioskowania.
- Kryteria wykluczenia pacjentek w badaniu Simone 2016 nie odnoszą się do stosowanych przez pacjentki leków. Nie wiadomo, czy i w jakim odstępie czasu od rozpoczęcia leczenia UPA, przyjmowały np. leki z grupy analogów hormonów płciowych. Jeżeli kobiety były poddane takiemu leczeniu, mogło mieć to wpływ na wielkość mięśniaków i przebieg operacji.
- Kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z mięśniakami macicy użyty w badaniu PEARL I do oceny jakości życia, stanowi niezwalidowane narzędzie opracowane przez sponsora

badania, oparte jedynie na innym zwalidowanym kwestionariuszu. Ponadto do oceny intensywności krwawienia wykorzystano kwestionariusz PBAC. Biorąc pod uwagę fakt, że pacjentki biorące udział w badaniu doświadczały obfitych krwawień menstruacyjnych, krwotok miesięczkowy odpowiada w ich przypadku dużo wyższym wartościom niż przyjęte progi punktowe. W związku z tym ocena utraty krwi na bazie wyników kwestionariusza PBAC, obarczona jest pewną dozą niepewności.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej UPA przeprowadzono względem NPCh. Porównanie przeprowadzono przy użyciu analizy kosztów-żyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+NFZ).

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

Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego i również wskazują na większe efekty zdrowotne i większe koszty związane z zastosowaniem preparatu Esmya (ICUR =8547,21 PLN/QALY bez RSS, 7809,38 PLN/QALY z RSS) .

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

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

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Kluczowy parametr modelu, jakim jest odsetek pacjentek zmieniających operację z histerektomii na miomektomię w ramieniu Esmya, a także odsetek pacjentek zmieniających zabieg miomektomii na mniej inwazyjny, opierają się w całości na opiniach ekspertów. Tymczasem w badaniu PEARL I nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany operacji pomiędzy ramionami. W związku z tym należy zwrócić uwagę na wynik analizy wrażliwości przy założeniu braku wpływu interwencji na typ operacji. W wariancie tym uzyskano wartość ICUR ponad 15 razy większą niż w analizie podstawowej (przy różnicy QALY równej 0,014) i nieznacznie przekraczającą ustawowy próg opłacalności. Przy braku różnic w rozkładzie operacji różnice w efektach zdrowotnych między interwencjami ujawniają się wyłącznie w fazie przedoperacyjnej i są związane z poprawą jakości życia pacjentek wynikającą z redukcji krwawienia.
- Wnioskodawca przyjął, iż u wszystkich pacjentek leczonych UPA lub objawowo zostanie wykonana operacja usunięcia mięśniaków macicy. Zgodnie z wynikami badania PEARL I oraz informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych nie jest to jednak założenie realistyczne – część pacjentek rezygnuje z operacji, co bezpośrednio powinno wiązać się z mniejszymi kosztami, natomiast związane z tym długookresowe koszty i wyniki zdrowotne są niejasne.
- W analizie wnioskodawcy dla niepełnych kobiet w grupie wiekowej 40–49 lat użyteczność wyznaczono mnożąc wartość użyteczności z populacji ogólnej kobiet w tej grupie wiekowej przez wartość użyteczności dla niepełności u kobiet uzyskaną w badaniu Trent 2011. Należy jednak zauważyć, że taki sposób wyznaczenia użyteczności może przeszacowywać spadek jakości życia związany z niepełnością w analizowanej populacji. W Trent 2011 użyteczność uzyskano prosząc uczestników o rozważenie scenariusza, w którym niepełność dotyczy kobiety w wieku 25 lat, w związku z czym może ona nie odpowiadać użyteczności związanej z tym stanem u kobiet po 40. roku życia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z tym że nie ma refundowanego komparatora przesłanki o których mowa w art. 13 ustawy refundacyjnej nie zachodzą.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie preparat Esmya po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 13 684 i 15 944 osób w I i II refundacji.

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

Zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego, wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie. Wzrost wydatków płatnika w wariantcie minimalnym jest niższy w porównaniu do scenariusza najbardziej prawdopodobnego w wariantcie bez RSS o 1,71 mln PLN w I roku i 1,98 mln PLN w II roku refundacji. W przypadku przyjęcia wariantu maksymalnego koszty dla płatnika publicznego wyniosą w wariantcie bez RSS 23,4 mln PLN i 27,1 mln. PLN.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano także wariant, w którym założono, że 15% populacji docelowej przyjmuje lek Esmya. Przyjęcie takiego scenariusza, wpływa na zmniejszenie kosztów płatnika publicznego w I roku o około 15,44 mln zł (wariant bez RSS).

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowany w analizie wnioskodawcy odsetek kobiet, u których zostanie przeprowadzona mniej inwazyjna operacja w wyniku leczenia lekiem Esmya, budzi wątpliwości ze względu na oparcie tego założenia jedynie na opiniach ekspertów.
- W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż wszystkie pacjentki kwalifikujące się do operacji zostaną jej poddane. Jednocześnie konserwatywnie przyjęto, iż liczba pacjentek poddanych operacji w 2016 i w 2017 r. będzie taka sama jak w 2015 r. O ile to założenie może zostać odzwierciedlone w praktyce, o tyle liczba pacjentek chętnych do rozpoczęcia terapii, a nie wyrażających zgody na zabieg może rosnąć. Należy mieć na uwadze, że w analizach nie uwzględniono, iż kwalifikacja do operacji i rozpoczęcie 3 miesięcznej terapii lekiem Esmya może być traktowana przez niektóre pacjentki jako pierwszy cykl leczenia w planowanym leczeniu okresowym (co jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem Esmya). Co więcej należy zaznaczyć, iż sam fakt kwalifikacji pacjentki do operacji nie przesądza o ostatecznym wykonaniu zabiegu, co może znaleźć potwierdzenie w opinii jednego z ekspertów klinicznych, który wskazuje, że odsetek rezygnacji z operacji może sięgać nawet od 0% o nawet 40%. Co więcej również poprawa jakości życia, wykazana w badaniu PEARL I może stanowić jedną z przyczyn rezygnacji pacjentek z zabiegu.

- W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie uwzględniono prawdopodobieństwa nawrotu choroby występującego po miomektomii. Jako uzasadnienie dla takiego postępowania podano, iż populacja docelowa w kolejnych latach refundacji została obliczona na podstawie statystyk JGP i przedstawia realną liczbę osób w Polsce, które decydują się na operację. Niemniej wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej oszacował że w przypadku miomektomii występuje ryzyko reoperacji, wynoszące 0,221% miesięcznie. Tym samym u pacjentek, u których zamiast histerektomii przeprowadzono miomektomię istnieje ryzyko, iż w ciągu roku 2,7% z nich będzie musiało ponownie przejść operację. Pacjentki te będą więc ponownie kwalifikowane do operacji i będą zwiększały liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia lekiem Esmya.
- Analiza wpływu na budżet nie jest spójna z analizą ekonomiczną, gdyż w analizie wpływu na budżet nie przeprowadzono modelowania przebiegu choroby zgodnie z prawdopodobieństwami określonymi w modelu analizy ekonomicznej.
- Należy wskazać, że określone wnioskiem wskazanie dopuszcza stosowanie leku Esmya przez pacjentki w 1 cyklu trwającym nie więcej niż 3 miesiące. Biorąc pod uwagę, że 1 opakowanie leku zawiera 28 tabletek istnieje ryzyko, że w celu zachowania 3 miesięcznego okresu terapii pacjentka zmuszona będzie do wykupienia 4 opakowań preparatu, z czego nie zostaną one zużyte w całości. Ze względu na fakt, że lek ma być dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową, płatnik publiczny ponosić może większe koszty związane z refundacją (przy założeniu pełnego 3 miesięcznego cyklu) przy jednoczesnym niewykorzystaniu w pełni zrefundowanego opakowania.

Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące liczebności populacji kobiet zakwalifikowanych do operacji, które rozpoczną leczenie lekiem Esmya, jednak ostatecznie nie zostaną poddane zabiegowi, przeprowadzono dodatkową kalkulację kosztów występujących po stronie płatnika.

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

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

Uzyskane wyniki wskazują na wyższe koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w stosunku do wariantu podstawowego o 11,43 mln PLN w wariantcie bez RSS i o 10,55 mln PLN w wariantcie z RSS:

- W wariantcie bez RSS wydatki płatnika wynosić będą: 33 117 526 PLN i 36 507 271 PLN w I i II roku refundacji;
- W wariantcie z RSS wydatki płatnika publicznego wynosić będą: 30 183 552 PLN i 33 234 327 PLN w I i II roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Analiza racjonalizacyjna zakłada obniżenie ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2015 r.) przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup leków o 5,0% w stosunku do ceny obowiązującej w decyzji refundacyjnej.

Analiza racjonalizacyjna wykazała, iż łączna kwota oszczędności pozyskanych w ramach obniżenia cen leków w programach lekowych i cen leków stosowanych w chemioterapii wyniesie 54 398 129,82 PLN, co pokryje wydatki związane z refundacją ocenianego leku wykazane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia przedoperacyjnego mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 2012, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2013, National Institute for Health and Care Excellence 2007, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada 2015 i 2002).

Tylko najnowsze rekomendacje z 2012 i 2015 roku, w tym rekomendacja Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, odnoszą się do stosowania octanu uliprystalu w omawianym wskazaniu. We wszystkich natomiast, podawanie analogów GnRH jest wskazywane jako możliwa praktyka stosowana w celu zmniejszenia objętości macicy i mięśniaków oraz kontroli krwawienia przed operacją u pacjentek, u których macica jest powiększona lub zniekształcona. Również anemia występująca przed zabiegiem jest wskazaniem do stosowania analogów GnRH lub SPRM (ang. selective progesterone receptor modulator – selektywny modulator receptora progesteronowego) (w tym octanu uliprystalu). Jedna rekomendacja podaje również, że planowanie przeprowadzenia operacji z nacięciem śródkiem stanowi podstawę włączenia leczenia przedoperacyjnego w postaci analogów GnRH, ze względu na możliwość zastosowania cięcia poprzecznego w wyniku zastosowanej terapii. Ta sama

publikacja wskazuje, że w wyniku leczenia przedoperacyjnego analogami GnRH część kobiet mogłaby być poddana histerektomii drogą przezpochwową zamiast brzusznią (duża siła dowodów). W obydwu rekomendacjach podających octan uliprystalu jako możliwą terapię, podkreśla się jego przewagę nad analogami GnRH odnośnie wywoływanych działań niepożądanych – są one rzadsze i mniej uciążliwe, ponieważ octan uliprystalu nie wywołuje hipostrogenizmu. Czas prowadzenia terapii przedoperacyjnej wynosi od 2 do 4 miesięcy. Wskazywane interwencje chirurgiczne, przed którymi można włączyć wymienione leczenie, to: histerektomia, miomektomia i mioliza. Dwie rekomendacje wymieniają również UAE – embolizację tętnic macicznych (ang. uterine artery embolization), jednak są sprzeczne, co do zasadności i możliwości stosowania analogów GnRH przed jej wykonaniem. Wśród innych leków stosowanych w trakcie okresu przygotowania do operacji jedna rekomendacja wskazuje preparaty żelaza w przypadku występowania anemii.

Odnaleziono także 8 rekomendacji refundacyjnych (HAS-Haute Autorité de Santé 2012 i 2015; AWMSG-All Wales Medicines Strategy Group 2013; CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2013; CVZ-College Voor Zorgverzekeringen 2013; GMMG-Great Manchester Medicines Management Group 2013; SMC- Scottish Medicines Consortium 2013; The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency 2013)

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

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

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

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

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.07.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1247.2016.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990958436 we wskazaniu: przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja

2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 108/2016 z dnia 17 października 2016 roku w sprawie oceny leku Esmya (uliprystal acetate) kod EAN: 5909990958436, we wskazaniu: przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2016 z dnia 17 października 2016 roku w sprawie oceny leku Esmya (uliprystal acetate) kod EAN: 5909990958436, we wskazaniu: przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy;
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.12.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Esmya (octan uliprystalu) we wskazaniu: »Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy«”. Data ukończenia: 7 października 2016 r.