



Minister Zdrowia

PLA.4604.242.2015.BRB

GABINET MARSZAŁKA SENATU

wpłynęło dn. 2.06.15.

nr. 2217

podpis: *Borusewicz*

Warszawa, 2015-05-15

SEKRETARIAT
Biura Prac Senackich

Wpłynęło dn. 3.06.15.
nr. 3495 podpis: *[signature]*

Pan
Bogdan Borusewicz
Marszałek Senatu
Rzeczypospolitej Polskiej

Szanowny Panie Marszałku!

W odpowiedzi na oświadczenie Pana Senatora Michała Wojtczaka złożone podczas 73. Posiedzenia Senatu w dniu 16 kwietnia 2015 r. w sprawie objęcia refundacją metody farmakologicznej w leczeniu problemów onkologiczno – ginekologicznych, w zakresie refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Esmya (uliprystal acetate), uprzejmie proszę o przyjęcie następujących informacji.

Zasady refundacji produktów leczniczych zostały określone w przepisach ustawy z dnia 12 maja 2011 r. *o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2015 r. poz. 345). Zgodnie z przepisami przywołanej ustawy Minister Zdrowia ogłasza, raz na dwa miesiące, w drodze obwieszczenia, wykazy refundowanych leków, w stosunku do których wydano ostateczne decyzje administracyjne o objęciu refundacją. Minister Zdrowia, mając na uwadze uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych w ramach dostępnych środków publicznych, wydaje decyzję o objęciu produktu leczniczego refundacją przy uwzględnieniu kryteriów określonych w art. 12 ustawy refundacyjnej, tj.

- 1) stanowiska Komisji Ekonomicznej,
- 2) rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych,
- 3) istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją,
- 4) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 5) bezpieczeństwa stosowania,
- 6) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,

- 7) stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dotychczas refundowanych leków w porównaniu z wnioskowanym,
- 8) konkurencyjności cenowej,
- 9) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 10) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania,
- 11) wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w pkt 3–10,
- 12) priorytetów zdrowotnych określonych w przepisach wydanych na podstawie art. 31a ust. 2 ustawy o świadczeniach,
- 13) wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt uzyskania dodatkowego roku życia.

Uprzejmie informuję, że wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Esmya (uliprystal acetate), 5 mg, 28 tabl., został złożony do Ministerstwa Zdrowia przez podmiot odpowiedzialny, o którym mowa w art. 2 pkt 27 ustawy refundacyjnej.

Minister Zdrowia zlecił Prezesowi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydanie rekomendacji odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych w oparciu o ocenę skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania, efektywności kosztowej oraz akceptowalnego wpływu na budżet płatnika publicznego.

Prezes Agencji w dniu 29 grudnia 2014 r. wydał rekomendację nr 264/2014, w której uznał za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya, we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością ryczałtową, z ograniczeniem stosowania leku przez okres do 3-ch miesięcy. Należy przy tym podkreślić, że w rekomendacji Prezes Agencji uznał za konieczne obniżenie kosztów terapii poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

Lek Esmya (uliprystal acetate) został dopuszczony do obrotu we wskazaniu: „octan uliprystalu jest wskazany w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich

objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.” Zgodnie z pkt. 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego zaleca się przeprowadzenie wyłącznie dwóch cykli leczenia. Dwa cykle leczenia nie powinny przekraczać 3 miesięcy, ponieważ nie jest znane ryzyko niekorzystnego wpływu na endometrium w przypadku kontynuowania leczenia.

W analizie weryfikacyjnej dokonanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wskazano, że w toku przeszukiwań baz danych autorzy analiz wnioskodawcy zidentyfikowali dwa randomizowane badania kliniczne octanu uliprystalu: PEARL I oraz PEARL II, które spełniały kryteria kwalifikacji do przeglądu. Były to badania z randomizacją z grupami równoległymi, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Skuteczność octanu uliprystalu w porównaniu z placebo była oceniana w badaniu PEARL I przez okres jednego cyklu leczenia (ocena w 13 tygodniu badania). Analiza danych z leczenia octanem uliprystalu mięśniaków macicy wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść UPA względem placebo pod względem:

- pierwszorzędowych punktów końcowych:
 - odsetka pacjentek ze zredukowanym krwawieniem: 91,5% w porównaniu do 18,8% w grupie przyjmującej placebo (RR=4,88; 95%CI: 2,70; 8,82; p<0,0001; RD=0,73; 95%CI: 0,60; 0,85; p<0,001),
 - procentowej zmiany objętości mięśniaków macicy (różnica: -22,6; 95%CI: -36,1 do -8,2; p=0,002),
- i drugorzędowych punktów końcowych:
 - redukcji krwawienia z macicy na koniec 8 tygodnia (różnica: -341 wg skali PBAC; 95%CI: -469 do -233; p<0,001) oraz 12 tygodnia (różnica: -291; 95%CI: -399 do -194; p<0,001),
 - odsetka pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki w 8 tygodniu: 61,7% w porównaniu do 4,2% (RR=14,8; 95%CI: 3,78; 58; p=0,0001; RD=0,58; 0,46; 0,69) p<0,0001) i w 13 tygodniu: 72,6% w porównaniu do 6,3% (RR=11,62; 95%CI: 3,86; 35,00; p<0,0001; RD=0,66; 95%CI: 0,55; 0,78; p<0,001)
 - odsetka pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków macicy o co najmniej 25%: 41,2% w porównaniu do 17,8% (RR=2,32; 95%CI: 1,18; 4,56; p=0,015; RD=0,23; 95%CI: 0,08; 0,39; p=0,003),

- odsetka pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o co najmniej 25%: 34,1% w porównaniu do 6,4% (RR=5,34; 95%CI: 1,72;16,58; p=0,004; RD=0,28; 95%CI: 0,16; 0,40; p<0,001),
- średniej zmiany w 13 tygodniu poziomu hemoglobiny (MD=1,15; 95%CI: 0,54; 1,76; p<0,001) oraz hematokrytu (MD=2,82; 95%CI: 1,21; 4,43; p<0,001),
- odczuwanego dyskomfortu (różnica: -4,0; 95%CI: -6,0 do -1,0; p=0,001).

Analiza nie wykazała jednocześnie znaczących zmian w różnicy poziomu bólu i w odsetku kobiet z brakiem deformacji macicy.

Ponieważ lek ma mieć zastosowanie w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy, wzięto pod uwagę takie punkty końcowe, które dotyczą wyboru i przebiegu leczenia operacyjnego. W przeprowadzonej analizie dotyczącej leczenia operacyjnego pacjentek po zakończeniu przyjmowania leków mniej niż połowa pacjentek z każdej badanej grupy (45,1% pacjentek przyjmujących octan uliprystalu oraz 40,4% z grupy placebo) poddała się operacji usunięcia mięśniaków po zakończeniu badania PEARL I. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i placebo w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej. Założeniem autorów badania nie było jednak ustalenie czy przyjmowanie leku Esmya przed operacją może wpływać na leczenie operacyjne.

Ponadto wykazano, że na unormowanie stężenia hemoglobiny i hematokrytu wpływ miało przyjmowanie żelaza przez każdą uczestniczkę badania.

Natomiast w badaniu porównującym zastosowanie octanu uliprystalu w dawce dziennej 5 mg z leuproreliną wykazano, że UPA w pierwszorzędownym punkcie końcowym dotyczącym odsetka osób z krwawieniem <75 PBAC spełnia kryterium *non-inferiority* (20% margines) w porównaniu z leuproreliną. W 13 tygodniu badania odsetek ten w badanych grupach wynosił odpowiednio: 90% dla octanu uliprystalu oraz 89% dla leuproreliny (różnica: 1,2%; 95%CI: -9,3; 11,8).

Przyjmowanie leuproreliny przez 13 tygodni znacząco zmniejszyło objętość macicy (47%; IQR: -57,2; -34,7) w porównaniu do octanu uliprystalu (20%; IQR: -39,9; -2,8). Mediana procentowej redukcji objętości mięśniaków wynosiła -36% (IQR: -58; -11) w grupie przyjmującej UPA i -53% (IQR: (-69; -36) w grupie przyjmującej LA.

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentek, u których wystąpił wtórny brak miesiączki (RR=0,94; 95%CI: 0,80; 1,09; p=0,398, RD=-0,05; 95%CI: -0,17; 0,07; p=0,4). Nadmierne krwawienie było kontrolowane

szybciej w grupie przyjmującej UPA (mediana: 7 dni w porównaniu do 21 dni w grupie otrzymującej leuprorelinę).

Octan uliprystalu i leuprorelina wykazały podobny wpływ na poprawę jakości życia oraz zmniejszenie poziomu bólu.

W badaniu PEARL II również przeprowadzono obserwację dotyczącą przebiegu leczenia operacyjnego pacjentek uczestniczących w badaniu. Ponad połowa pacjentek z każdej badanej grupy (52,6% pacjentek przyjmujących octan uliprystalu oraz 54,7% leuprorelinę) poddała się operacji usunięcia mięśniaków po zakończeniu badania PEARL II. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentek, które poddały się operacji. Według danych EMA liczba przeprowadzonych planowo operacji była podobna we wszystkich grupach badanych (bez różnic istotnych statystycznie). Wśród kobiet, które planowały operację około 60% kobiet miało zabieg mniej inwazyjny niż planowano przed leczeniem, odsetek ten był podobny we wszystkich grupach.

Podobnie jak w przypadku badania PEARL I, nie można na podstawie badania PEARL II wyciągać bezpośrednich wniosków na temat wpływu przyjmowania UPA na wybór, przebieg i rekonwalescencję po zabiegu operacyjnym miomektomii lub histerektomii.

Uprzejmie informuję, że do chwili obecnej nie została wydana decyzja administracyjna w przedmiocie objęcia albo odmowie objęcia refundacją produktu leczniczego Esmya (uliprystal acetate). Pragnę przy tym wskazać, iż zgodnie z art. 31 ustawy o refundacji wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku rozpatruje się w terminie 180 dni.

Minister Zdrowia, rozpatrując ww. wniosek w oparciu o zebrane dokumenty, w tym wynik negocjacji cenowych przeprowadzonych przez Komisję Ekonomiczną z Wnioskodawcą, wyda decyzję o objęciu, bądź o odmowie objęcia refundacją przedmiotowego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę ww. kryteria określone przepisami ustawy o refundacji.

Należy podkreślić, że Minister Zdrowia działa w oparciu o przepisy prawa i w zakresie obowiązujących regulacji prawnych. Żaden akt nie deleguje Ministrowi Zdrowia uprawnień do finansowania ze środków publicznych leczenia pacjentów na zasadach innych niż określone w polskim systemie prawnym.

Z upoważnienia
MINISTRA ZDROWIA
PODSEKRETAŹ STANU

Igor Radziwicz-Winnicki