

Refusjonsrapport

Ulipristalacetat (Esmya) til behandling av myomer i uterus.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

20-12-2013

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for ulipristalacetat (Esmya) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Ulipristalacetat er indisert for preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterine fibroider hos voksne kvinner i fertil alder. Behandlingen skal ikke vare i mer enn 3 måneder.

Bakgrunn:

Ulipristal er en potent og selektiv progesteronreseptor modulator (SPRM). Myomer i livmoren inneholder progesteronreseptorer og kan vokse ved økning i progesteronnivået. Ulipristalacetat utøver en direkte effekt på fibroider og reduserer størrelsen deres ved å hemme celleproliferasjon og induksjon av apoptose.

Effekten av ulipristal på 5 mg én gang daglig ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, 13 uker lange fase III-studier som rekrutterte pasienter med svært kraftig menstruasjonsblødning forbundet med uterine fibroider. I begge studier ble tap av menstruasjonsblod evaluert ved hjelp av Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC). En PBAC >100 innen de første 8 menstruasjonsdagene anses å representere kraftig tap av menstruasjonsblod.

I PEARL I-studien ble det observert en statistisk signifikant forskjell i reduksjon av blodtap under menstruasjon i favør av pasientene behandlet med ulipristal sammenlignet med placebo. Likeledes hadde pasienter behandlet med ulipristal større reduksjon i myomstørrelse.

Søker har levert inn en kost-utility analyse (CUA) mot placebo som komparator og en kostnadsmimineringsanalyse mot GnRH-analogen leuprorelin som komparator. Leuprorelin brukes i visse tilfeller til forbehandling av myomer for å redusere myomenes størrelse.

Legemiddelverket vurderer at ulipristal kan benyttes for å behandle pasienter for bedre blødningskontroll i perioden frem mot operasjon. For sistnevnte utfallsmål benyttes ikke leuprorelin. Vi vurderer derfor at ulipristal kan dekke et behov der det ikke finnes god alternativ behandling i dag. På bakgrunn av dette vurderer legemiddelverket placebo som mest relevant komparator. Vi har derfor ikke lagt vekt på kostnadsminimeringsmodellen mot leuprorelin i denne vurderingen.

I søkers CUA-analyse gir ulipristal inkrementell helsegevinst, samt innsparte direkte- og indirekte kostnader for samfunnet. Legemiddelverket har noen merknader til søkers analyse og har lagt vekt på et eget scenario. I Legemiddelverkets scenario gir ikke behandling med ulipristal besparte

kostnader ved vevsbesparende operasjoner, eller besparelser i indirekte kostnader. Pasientene i ulipristalarmen får også noe lavere helsegevinst av vevsbesparende operasjoner enn i søkers analyse. I vårt scenario gir ulipristal en livskvalitetsgevinst målt ved 0,142 QALY. Dette gir en IKER på ca. 230 000 kroner per QALY.

Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlighetsovervekt for at kostnadene står i et rimelig forhold til behandlingmessig verdi. Legemiddelverkets beregninger viser at forhåndsgodkjent refusjon sannsynligvis ikke vil medføre at budsjettvirkningene overstiger bagatellgrensen.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at ulipristal (Esmya) innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

Refusjonsberettiget bruk: Preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterine fibroider hos voksne kvinner i fertil alder. Behandlingen skal ikke vare i mer enn 3 måneder

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
X78	Godartet svulst i livmor		D25	Leiomyom i livmor	

Vilkår:

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 MYOMA UTERI.....	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 <i>Behandling med ulipristalacetat (Esmya)</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med komparator (Placebo og GnRH-analog/Procren)</i>	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ULIPRISTALACETAT (ESMYA)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	9
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	11
2.2.2 <i>Oppsummering</i>	12
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ULIPRISTALACETAT (ESMYA)	13
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	13
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	14
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	14
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	14
3.1.4 <i>Komparator</i>	15
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	15
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	17
3.2 RESULTATER	22
3.2.1 <i>Kostnader og QALYs</i>	22
3.3 SCENARIOANALYSER	22
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	23
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	23
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	23
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	23
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	24
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	24
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	24
3.5 OPPSUMMERING	24
4 DISKUSJON	25
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	25
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	25
6 KONKLUSJON	26
REFERANSER	27

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Gedeon Richter Nordics AB

Preparat: Esmya
Virkestoff: Ulipristalacetat
Indikasjon: Ulipristalacetat er indisert for preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterine fibroider hos voksne kvinner i fertil alder. Behandlingen skal ikke vare i mer enn 3 måneder.

ATC-nr: G03XB02

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 07-04-2013
Saksbehandling startet: 14-04-2013
Opphold i saksbehandlingen: 86 dager
tilsvarer 2 opphold i saksbehandlingen

Vedtak fattet: 20-12-2013
Saksbehandlingstid: 164 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Myoma uteri

Myomer (myoma uteri, uterine fibroider, leiomyomer) kan oversettes til muskelknuter i livmoren og defineres som benign, hormonselektiv, tumor (godartet svulst) som utgår fra glatt muskulatur i livmoren. Om lag tre av fire kvinner har livmorknuter. De kan være små, omtrent på størrelsen med et nålehode, men de kan vokse og noen ganger bli store.

Det er ikke klarlagt årsaken til myomer, det er midlertidig kjent at det er genetisk betinget. Samtidig som steroider og hormoner påvirker utviklingen av disse svulstene. Hormonet østrogen syntes å få dem til å vokse. Myomer er vanligst hos kvinner i reproduktiv alder og prevalensen øker med alder frem til menopause, etter dette er utviklingen av myomer sjeldnere grunnet lavere østrogennivåer.

Mindre enn halvparten av alle kvinner med myomer vil ha ingen eller milde symptomer, og hos noen pasienter forårsaker myomene alvorlige symptomer som store blødninger, anemi, abdominal trykk og/eller smerter, økt frekvens av urinveisinfeksjon, spontanabort og i få tilfeller problemer med å bli gravid (1, 2).

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom anses oppfylt.

1.2 Behandling

Behandlingsmål hos symptomatiske pasienter er symptomreduksjon. Store blødninger er vanligvis det største symptomet og ofte grunnen til at pasienter oppsøker lege. For pasienter med milde symptomer og kraftige blødninger kan det være tilstrekkelig å behandle med traneksamsyre (Cyklokapron) som vil redusere blødningene. Ved sterke menstruasjonssmerter kan ikke-steroid antiinflammatoriske medisiner (NSAIDs) lette blodstrøm og smerter. Et annet alternativ er hormonspiral eller prevensjonspiller.

Ettersom myomer er hormonavhengige og symptomene ofte blir bedre rundt overgangsalderen, kan suppresjon av østrogen i kroppen krympe myomene og lindre symptomer, for eksempel ved kraftig menstruasjoner eller menstruasjonssmerter.

Kirurgisk behandling av myomer kan hjelpe mot symptomer som kraftig menstruasjoner. Det finnes flere operasjonsalternativer. Ved myomektomi fjernes livmorknutene, men man beholder livmoren slik at pasienten fortsatt kan få barn. Ikke alle med myomer er egnet for denne typen operasjon. Det avgjørende er antall myomer hos pasienten, hvor de sitter og hvor store de er. Ved myomektomi kan livmorknutene komme tilbake. Hos én av fire har de vokst tilbake etter tre år (2). Livmorknuter kan fjernes med kikkhullskirurgi, altså et lite snitt i magen, med åpen kirurgi eller tas ut gjennom skjeden. Kikkhullskirurgi innebærer mindre smerter og pasienten kommer seg ofte raskere enn etter åpen kirurgi.

Hysterektomi er et kirurgisk inngrep hvor hele livmoren fjernes. En fordel ved å fjerne hele livmoren er at muskelknutene ikke kan komme tilbake. Noen kvinner kan få komplikasjoner som smerte, feber og infeksjoner etter denne type operasjon.

Embolisering, er en nyere teknikk hvor man kutter blodtilførselen til myomene slik at de krymper. Da injiseres små plastperler i blodkarene som forsyner livmoren slik at knutene ikke får oksygen og næring. Denne teknikken er per i dag ikke utbredt og trenger mer forskning (2).

1.2.1 Behandling med ulipristalacetat (Esmya)

Ulipristal er en potent og selektiv progesteronreseptor modulator (SPRM). Myomer i livmoren inneholder progesteronreseptorer og kan vokse ved økning i progesteronnivået. SPRMer interagerer med progesteronreseptorer i myomer og reduserer størrelsen på myomer trolig via induksjon av apoptose. SPRMer reduserer også østrogennivået ved delvis å hemme hormonene FSH og LH. I tillegg utøver SPRMer en direkte effekt på endometriet som resulterer i raskere amenoré hos kvinner.

I studier er det vist at ulipristal utøver antiproliferasjon, antifibrotisk og proapoptotisk effekt på myomer, men ikke på normale myometrium celler (3).

Behandlingen består av én tablett på 5 mg som skal tas peroralt én gang daglig i inntil 3 måneder. Det foreligger ingen data om behandlinger som varer lengre enn 3 måneder eller gjentatte behandlingsregimer. Behandlingens varighet bør derfor ikke overskride 3 måneder (4).

Den hyppigste bivirkningen ved bruk av ulipristal var hetetokter. De aller fleste bivirkningene var milde og moderate, og forsvant spontant.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for langvarig behandling er oppfylt.

1.2.2 Behandling med komparator (Placebo og GnRH-analog/Procren)

I innsendt refusjonssøknad kommer det frem at kun et fåtall pasienter mottar pre-operativ behandling med gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-analog. Dette understøttes også av Norsk gynekologisk forening som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Hovedgrunnen til at forbehandling med GnRH-analoger ikke brukes i særlig grad er at GnRH-analoger gjør myomene vanskelig å skrelle ut ved fertilitetsbevarende kirurgi og legemidlet har store bivirkninger.

Legemiddelverket har kommet frem til at den mest relevante komparatoren er placebo, men at behandling med GnRH-analog kan være relevant i en subgruppe pasienter hvor

myomene ligger i livmorhulen, og er for store til å fjernes med kikkhullskirurgi. I veilederen for myoma uteri utgitt av Norsk Gynekologisk Forening (NGF) står det at GnRH-analoger kan egne seg til forbehandling ved kirurgi der volumreduksjon er ønskelig (5). GnRH-analoger administrert intramuskulært eller subkutant har ikke godkjent indikasjon for behandling av myomer i Norge. Derimot har GnRH-analoger godkjent indikasjon mot uterine fibroider i bl. annet USA og UK.

Hormonbehandling med GnRH-analog kan krympe myomer og lindre symptomer, for eksempel ved kraftige menstruasjoner eller menstruasjonssmerter. Hormonbehandling virker ved å redusere østrogenmengden i kroppen, Hormonbehandling kan ha alvorlige bivirkninger som benskjørhet og overgangsplager. Grunnet fare for bivirkninger som osteoporose og overgangsplager skal ikke GnRH-analoger brukes i mer enn seks måneder.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ULIPRISTALACETAT (ESMYA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Ulipristal ble i de innsendte studiene undersøkt i styrken 5 mg og 10 mg. Ettersom det bare er ulipristal 5 mg som har søkt og fått innvilget markedsføringstillatelse presenteres kun resultater for denne styrken.

PEARL I studien var fase III studie som evaluerte effekt og sikkerhet av ulipristal sammenlignet med placebo.

PEARL II studien er en non-inferiority studie med et pre-definert non-inferioritymargin på – 20 % basert på klinisk avveining. For å demonstrere non-inferiority må nedre grense av hvert konfidensintervall i hver sammenlikning være høyere enn den pre-definerte non-inferiority marginen på -20 %.

I begge studier var primært endepunkt tap av menstruasjonsblod evaluert ved hjelp av Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC). PBAC, et instrument som objektivt måler menstruelt blodtap, høyere score indikerer alvorligere blødninger. PBAC < 75 indikerer normalt blodtap ved menstruasjon.

Tabell 1: Oversikt over innsendt dokumentasjon

	PEARL I (6)	PEARL II (7)
Design	Fase III studie Randomisert, dobbeltblindet, multisenter	Fase III studie Randomisert, dobbeltblindet, non- inferioritetsstudie
Pasient- populasjon	242 pre-operative pasienter inkludert. Pre-menopausale kvinner i	307 pre-operative pasienter inkludert. Pre-menopausale kvinner i alder

	alder 18-50 år med en PBAC ¹ score større enn 100 mellom dag én og dag åtte under menstruasjonsperioden, minst ett myom ≥ 3 cm i diameter og ingen myomer > 10 cm i diameter.	18-50 år med en PBAC ¹ score større enn 100 mellom dag én og dag åtte under menstruasjonsperioden, minst ett myom ≥ 3 cm i diameter og ingen myomer > 10 cm i diameter.
Intervensjon	Ulipristal 5 mg eller 10 mg én gang daglig	Ulipristal 5 mg eller 10 mg én gang daglig
Komparator	Placebo	Leuprorelin acetat (GnRH-analog) 3,75 mg intramuskulært injeksjon gitt månedlig
Primært utfallsmål etter 13 uker	Andel av pasienter med PBAC score < 75 . Endring i total fibroid volum fra screening til uke 13.	Andel av pasienter med PBAC score < 75 .
Sekundært utfallsmål etter 13 uker	Endring i blødningsmønster, amenoré (PBAC ≤ 2 ved uke 9 til 12), andel kvinner med minst 25 % reduksjon i uterin volum, endring i smertescore ved SF-MPQ ² fra baseline.	Endring blødningsmønster fra baseline, endring i totalt volum av de tre største myomene, smertescore ved SF-MPQ ² og helse relatert score ved UFS-QoL ³
Primært sikkerhetsutfall	Frekvens og alvorlighet av bivirkninger rapportert.	Andel av pasienter som opplever moderat til alvorlige hetetokter, frekvens og alvorlighet av bivirkninger.
Resultat primært utfallsmål uke 13	Blødningskontroll ble oppnådd hos 91 % av pasientene i ulipristal-gruppen versus 19 % i placebo-gruppen. Median endring i total fibroidvolum var -21 % i ulipristal-gruppen sammenlignet med +3 % hos pasienter som fikk placebo.	Andel pasienter med PBAC score < 75 var 90 % i ulipristal-gruppen og 89 % i leuprorelin-gruppen. Forskjellen mellom gruppene var 1,2 %, 95 % CI: -9,3 % til 11,8 % dvs. non-inferioritet er vist.
Resultat sekundært utfallsmål uke	Amenoré ble oppnådd i signifikant flere pasienter som fikk ulipristal (73 %	Median volumreduksjon av de tre største myomene var leuprorelin 53 % versus ulipristal 36 %.

¹ Pictorial blood-loss assessment chart (PBAC), et instrument som objektivt måler menstruelt blodtap, høyere score indikerer alvorligere blødninger. PBAC < 75 indikere normalt blodtap ved menstruasjon

² Short-Form McGill Pain Questionnaire score

³ Uterine Fibroids Symptoms and Quality of Life Questionnaire

13	<p>versus 6 %). Andel kvinner med minst 25 % reduksjon i uterin volum var henholdsvis 41 % og 18 % i ulipristal- og placebo-gruppen. Smerte score relativ til baseline målt ved SF-MPQ viste -5,0 i ulipristal-gruppen versus -2,5 i placebo-gruppen.</p>	<p>Leuprorelin var assosiert med en signifikant høyere reduksjon i uterin volum (47 %) enn ulipristal (20 %). Smerte score relativ til baseline målt ved SF-MPQ viste -5,0 i ulipristal-gruppen versus -5,5 i leuprorelin-gruppen. Endring i livskvalitet fra baseline målt med UFS-QoL gav gjennomsnittlig endring på 24 og 23 i hhv ulipristal- og leuprorelin-gruppen.</p>
Resultat sikkerhetsutfall	<p>Frekvens av minst én bivirkning var 46 % i ulipristal-gruppen versus 49 % i placebo-gruppen. For alvorlige bivirkninger var fordelingen henholdsvis 2 % og 6 %.</p>	<p>Frekvens av minst én bivirkning var 77,3 % i ulipristal-gruppen versus 84,2 % i leuprorelin-gruppen. De mest vanlige bivirkningene var hetetokter og hodepine. For alvorlige bivirkninger var fordelingen 8 % og 6 % i henholdsvis ulipristal- og leuprorelin-gruppen.</p>

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)⁴

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Det søkes om refusjon for pre-operativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterine fibroider hos voksne kvinner i fertil alder. Dette samsvarer med pasientpopulasjonen inkludert i de aktuelle studiene og godkjent bruksområdet for ulipristal.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

I både PEARL I- og PEARL II- studien ble ulipristal gitt i to forskjellige styrker, 5 mg og 10 mg, daglig i tre måneder. Det er kun ulipristal i 5 mg som har markedsføringstillatelse per i dag og denne dosen ansees derfor som mest relevant. Behandlingen med ulipristal i studiene ble gitt i henhold til anbefalt dosering i preparatomtalen.

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Komparator i forhold til klinisk praksis

I innsendt klinisk dokumentasjon er komparator både placebo og leuprorelin (GnRH-analog). Det henvises til avsnitt 1.2.2 for diskusjon rundt valg av komparator.

GnRH-analoger har ikke godkjent indikasjon for pre-operativ behandling av myomer i Norge. Legemiddelverket konkluderer med at det per i dag ikke finnes noe godt legemiddel til forbehandling av myomer. Behandling med ulipristal representerer et nytt behandlingsprinsipp, og placebo er trolig den mest relevante komparatoren.

Resultater/utfallsmål

Primærendepunktet i studiene er andel pasienter som oppnår PBAC score < 75. I begge studiene er ulipristal bedre enn komparator på å oppnå blødningskontroll definert som PBAC score < 75.

Primært endepunkt brukt i studiene er PBAC. Dette er et selvrapportert indirekte utfall for å måle reduksjon av uterine blødninger. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) mener at utfallet PBAC ikke er et anbefalt mål for å måle om pasienten har problemer med store blødninger, om store menstruasjonsblødninger er et problem bør avgjøres av kvinnen og ikke av mengde menstruasjonsblod. NICE viser til i sin *Guideline for Heavy menstrual bleeding* (8) at utfallsmålet PBAC mangler konsistens fra studie til studie. Legemiddelverket vurderer at selv om PBAC-score ikke nødvendigvis er et konsistent utfallsmål fra studie til studie, anser vi det som tilstrekkelig relevant i dette tilfellet. EMA har gitt markedsføringstillatelse (MT) på bakgrunn av dette endepunktet, det ble da ansett som klinisk relevant endepunkt.

For endepunktet volumreduksjon av myomer er det vist at ulipristal har bedre effekt enn placebo, men derimot dårligere effekt enn GnRH-analogen leuprorelin.

I norsk praksis benyttes pre-operativ behandling i liten grad og kun dersom myomene ligger i livmorhulen, og er for store til å kunne fjerne med kikkhullskirurgi. I begge studiene, PEARL I og PEARL II, blir alle pasienter forbehandlet uavhengig av lokasjon til myomene i livmoren.

Legemiddelverket konkluderer med at det er inkludert relevante endepunkter i de innsendte studiene.

2.2.2 Oppsummering

Den kliniske dokumentasjonen viser at ulipristal er overlegen (superior) sammenlignet med placebo og ikke dårligere (non-inferior) enn GnRH-analog for reduksjon av uterine blødninger hos pre-operative kvinner med myomer og kraftig blødninger.

Legemiddelverket konkluderer med legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ULIPRISTALACETAT (ESMYA)

Søker har levert inn to analyser. En kostnadsminimeringsmodell mot GnRH-analog som komparator og en Cost Utility Analysis (CUA) mot placebo som komparator. Søker leverte først kun inn kostnadsminimeringsanalysen, men siden ingen GnRH-analoger har indikasjon for denne behandlingen i Norge er komparatorbehandlingskostnadseffektivitet ikke tidligere vurdert. Legemiddelverket ba derfor søker om en CUA med placebo som komparator.

Det er en forutsetning for kostnadsminimeringsanalyser at det er god dokumentasjon for at effekten av tiltakene som skal analyseres har omtrent likeverdig effekt, jf.

Legemiddelverkets *Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser (9)*. I PEARL II-studien viste ulipristal non-inferority på endepunktet kontroll av blødning og noe dårligere effekt ved reduksjon av myomvolum enn leuprorelin. Legemiddelverket har vurdert at placebo er den mest relevante komparator for hovedgruppen av pasientene og har valgt å ikke legge vekt på kostnadsminimeringsanalysen i den videre vurderingen, det henvises til tidligere avsnitt 1.2.2 for valg av komparator.

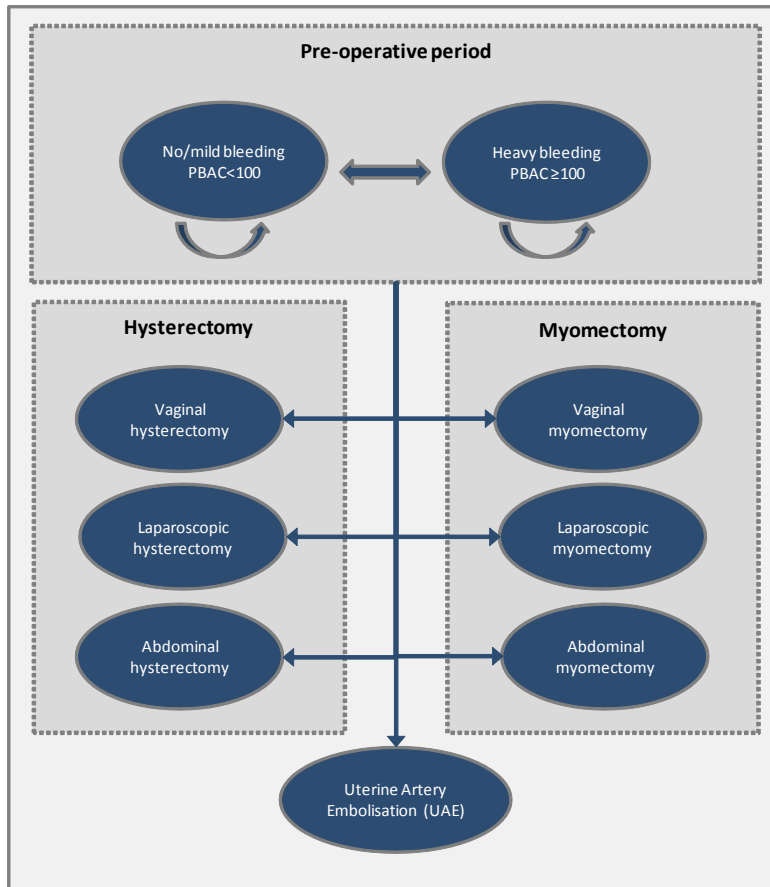
3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den innleverte CUA-analysen mot placebo er en Markovmodell som er delt i to faser:

- i) en som modellerer preoperativ behandlingperiode og
- ii) en som modellerer den påfølgende operasjonen.

Den preoperative behandlingsperioden er modellert til tre sykluser på tilsammen 13 uker. Pasientene kan i denne fasen havne i to ulike helsetilstander: ingen/liten blødning eller alvorlig blødning. Hver tilstand tilknyttes livskvalitet (QALY) og kostnader. Pasientene flytter seg fra en helsetilstand til den andre basert på sannsynligheter som er estimert fra effektparametere fra PEARL I-studien.

Operasjonsperioden er modellert til en syklus på 4 uker. De ulike operasjonsmetodene blir modellert som ulike helsetilstander som er tilknyttet kostnader og QALYs.

Figur 1: Modellstruktur

3.1.1 Analyseperspektiv

Søker har levert analyser både fra en betalers perspektiv og et begrenset samfunnsperspektiv. Legemiddelverket har valgt å legge vekt på begrenset samfunnsperspektiv.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Populasjon tilsvarer indikasjonen for Esmya og populasjon i PEARL I-studien: preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterine fibroider hos voksne kvinner i fertil alder.

3.1.3 Intervensjon

En tablett ulipristalacetat 5mg daglig i 3 måneder frem til operasjon for uterine fibroider.

3.1.4 Komparator

Analysen benytter placebo som komparator.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt

Søker har brukt effektdata fra PEARL I-studien til å kalkulere sannsynligheter for at en pasient forflytter seg fra en helsetilstand til den neste. Disse er beregnet som andel pasienter som flytter seg fra en helsetilstand til den andre og andel pasienter som forblir i samme helsetilstand.

Modellen gir mulighet til å velge grense for hva som anses som alvorlig blødning (heavy bleeding) ut fra pasientens PBAC-score. Søker argumenterer for at en PBAC-skår på 100 anses som alvorlig blødning etter norsk klinisk praksis.

Sannsynligheter for at pasienter forflytter seg mellom helsetilstandene under pre-operativ behandling (de 3 første syklusene) er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2: Sannsynligheter for endret helsetilstand (alvorlig blødning: PBAC < 100)

Sannsynlighet	Esmya®	Placebo
Syklus 1		
No or mild bleeding to No or mild bleeding	All patients starts in heavy bleeding	All patients starts in heavy bleeding
No or mild bleeding to Heavy bleeding	All patients starts in heavy bleeding	All patients starts in heavy bleeding
Heavy bleeding to No or mild bleeding	0.074	0.042
Heavy bleeding to Heavy bleeding	0.926	0.958
Syklus 2		
No or mild bleeding to No or mild bleeding	0.857	1.000
No or mild bleeding to Heavy bleeding	0.143	0.000
Heavy bleeding to No or mild bleeding	0.872	0.109
Heavy bleeding to Heavy bleeding	0.128	0.891
Syklus 3		
No or mild bleeding to No or mild bleeding	1.000	0.571
No or mild bleeding to Heavy bleeding	0.000	0.429
Heavy bleeding to No or mild bleeding	0.500	0.172

Heavy bleeding to Heavy bleeding	0.500	0.828
----------------------------------	-------	-------

Source: (PregLem 2010a) (data on file)

Søker har brukt to kilder for fordeling av de ulike operasjonene (vaginal, laparoskopi eller abdominal). Fordelingen av de ulike operasjonsmetodene for pasienter i Esmya-armen er hentet fra PEARL I-studien. Søker har hentet fordelingen av operasjonsmetoder i placeboarmen fra Norsk pasientregister (10) og ekspertuttalelser. Basert på ekspertuttalelser (11) antar søker at det er 200 hystereskopioperasjoner som behandler uterine fibroider. Søker legger til disse 200 på det totale antall myomektomier. Videre antar de at det er 40 operasjoner for Uterine Artery Embolisation (UAE) som behandler uterine fibroider.

Tabell 3: Fordeling av operasjonsmetode

Hysterektomi	Esmya	Standardbehandling (placebo)
Vaginal	27,2 %	20,0 %
Laparoscopic	7,4 %	15,1 %
Abdominal	9,1 %	24,8 %
Myomektomi		
Vaginal*	44,8 %	25,1 %
Laparoscopic	3,0 %	5,6 %
Abdominal	2,1 %	4,8 %
UAE	6,4 %	4,7 %

Kilder: PEARL I, NPR, Hald, Bøe Engelsen og Hallquist (2013)

Helsenytte

Søker har brukt livskvalitetsestimater hentet fra PEARL II-studien. Denne studien benyttet en sykdomsspesifikk livskvalitetsskala, Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QOL). Disse resultatene er mappet til EQ-5D-data ved bruk av en metode utviklet av Rowen og Brazier (2011) (12).

Helsenytte under syklusen *operasjon* er basert på en studie av Garry m. flere (2004)(13) som målte livskvalitet på pasienter 6 uker etter vaginal hysterektomi, laparoskopisk hysterektomi og abdominal hysterektomi. Søker har ingen data for livskvalitet ved myomektomi eller Uterine Arterie Embolization (UAE), men antar at denne tilsvarer livskvalitetene ved hysterektomi. Videre antas det at pasientene har samme livskvalitet i 4-ukerssyklusen som etter 6 uker, som målt i Garry m. flere (2004) (13).

QALY-vektene brukt i denne analysen er oppsummert i tabell 4:

Tabell 4: Helsenytteverdier for helsetilstander

Helsetilstand	QALY-vekt (SE)
Ingen /mild blødning (BAC < 100)	0.861 (0.009)
Alvorlig blødning (PBAC ≥ 100)	0.735 (0.009)
Vaginal hysterectomy	0.852
Laparoscopic hysterectomy	0.854 ((0.875+0.832)/2)
Abdominal hysterectomy	0.833
Vaginal Myomectomy	0.852
Laparoscopic myomectomy	0.854 ((0.875+0.832)/2)
Abdominal myomectomy	0.833
UAE*	0.854 ((0.875+0.832)/2)

Kilder: Garry R (2004), Rowen D (2011)

3.1.6 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader for hhv. ulipristalacetat og GnHR-analogen Procren er oppsummert i tabell 5 under.

Tabell 5: Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader	Kostnad per pakke	Antall pakker	Total
Procren Depot 3.75 mg (leuprolide acetate) syringe	832	3	2495
Esmya®	1132	3	3396

En del pasienter opplever hetetokter på grunn av forbehandlingen. Disse pasientene vil få behandling med estradiol. Basert på tall fra PEARL II-studien antar søker at det er 11 % av ulipristal-pasientene, som blir behandlet for hetetokter

Monitorering og oppfølgingskostnader

Basert på intervjuene med Hald, Bøe Engelsen og Hallquist (2013) (11) antar søker at følgende kostnader er forbundet med monitorering og oppfølging av pasienten:

- Det ikke er vanlig med pasientbesøk hos spesialist i forbehandlingsperioden. Pasienten kan ha 0-1 oppfølgingsbesøk i denne perioden. Søker har antatt at 50 % av pasientene vil besøke spesialist en gang i forbehandlingsperioden.
- For å sikre at pasientene kan gå gjennom en operasjon uten store komplikasjoner av blodmangel er det antatt 50 % av pasienter med alvorlig blødning vil besøke sykepleier for blodprøver en uke før operasjon.

- Alle pasientene får en ultralyd før behandlingsperioden begynner
- 20 % av alle spesialistbesøk er ved privat spesialist.
- Alle pasientene får en oppfølging av enten spesialist eller allmennlege.

De kliniske studiene avdekket at ulipristal kan forårsake endometriale endringer i livmoren. Disse endringene er, i følge søker, reversible og forsvinner i løpet av noen uker etter behandlingsslutt. Søker har likevel antatt at rundt 10 % av pasientene behandlet med ulipristalacetat vil få ekstra ultralyd ved besøk hos spesialist noen uker før operasjon.

Tabell 6 – oppfølgings- og monitoreringskostnader

Besøkstype	Kostnader	Ingen/mild blødning (#)	Alvorlig blødning (#)	Merknad og kilde
<u>Diagnosetidspunkt</u>				
Gynekolog	986	0.8	0.8	DRG 9130 - Outpatient gynaecological visit (poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i kvinnelige kjønnsorganer) Ekspertuttalelser: Hald (2013), Bøe Engelsen (2013), Hallquist (2013)
Privat gynekolog	630	0.2	0.2	Normaltariffen - specialist visits, code 3ad (315x2) Ekspertuttalelser: Hald (2013), Bøe Engelsen (2013), Hallquist (2013)
Ultralyd	180	1	1	Normaltariffen - ultrasound, code 211a (90x2) Ekspertuttalelser: Hald (2013), Bøe Engelsen (2013), Hallquist (2013)
<u>Forbehandlingsperiode</u>				
Gynekolog/kirurg	986	0.4	0.4	DRG 9130 - Outpatient gynaecological visit (poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i kvinnelige kjønnsorganer) Ekspertuttalelser: Hald (2013), Bøe Engelsen (2013), Hallquist (2013)
Privat gynekolog	630	0.1	0.1	Normaltariffen - specialist visits, code 3ad (315x2) Ekspertuttalelser: Hald (2013), Bøe Engelsen (2013), Hallquist (2013)
Sykepleier	369*	0	0.5	Blodprøve

				SSBs statistikk over gjennomsnittlig lønn for sykepleier i Norge Ekspertuttalelser: Hald (2013), Bøe Engelsen (2013), Hallquist (2013)
Ultralyd**	180	0.1	0.1	Normaltariffen - Ultrasound, code 211a (90x2) Antagelse 10% av Esmysbrukere ekstra ultralyd
Post-operativ periode (en måned)				
Gynekolog	986	0.25	0.25	DRG 9130 - Outpatient gynaecological visit (poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i kvinnelige kjønnsorganer) Ekspertuttalelser: Hald (2013), Bøe Engelsen (2013), Hallquist (2013)
Allmenlege	500	0.25	0.25	Normaltariffen – General practitioner visit, code 2ak (250x2)

Kostnader for operasjon

Det er ifølge søker tre ulike DRG-koder som blir brukt ved operasjoner av uterine fibroider:

Tabell 7: DRG-koder(14)

DRG	Description	Tariff (NOK)
358	Op på uterus/adn ved godartede sykd m/ komplikasjoner	82 872
359	Op på uterus/adn ved godartede sykd u/ komplikasjoner	50 571
3590	Op på uterus/adn ved godartede sykd i ovar/adn, dagkirurgisk behandling	15 463

I følge søker brukes DRG 3590 ved hystereskopi utført på poliklinikk. For øvrige operasjoner uten komplikasjoner er DRG 359 den eneste DRG-koden. Søker antar at denne tariffen inkluderer gjennomsnittlig to døgnopphold a 10 000 kroner (Legemiddelverkets refusjonsrapport). Ved å trekke fra disse, bruker søker en *ren* operasjonskostnad på 30 571 kroner. Ved å legge til ulik fordeling av døgnopphold ved de ulike operasjonene differensieres kostnader for hver operasjonstype.

Kostnadene for de ulike operasjonene er oppsummert i tabell 8:

Tabell 8: operasjonskostnader

Operasjonsmetode	Sykehusopphold dager ¹	Kostnader (NOK) ²
Vaginal hysterectomy	1,5	45 571 (30571+1.5x10000)
Laparoscopic hysterectomy	1,5	45 571 (30571+1.5x10000)
Abdominal hysterectomy	3	60 571 (30571+3x10000)
Vaginal Myomectomy ³	1,5	45 571 (30571+1.5x10000)
Hysteroscopy (resection of uterine fibroids) ³	0	15 463
Laparoscopic myomectomy	1,5	45 571 (30571+1.5x10000)
Abdominal myomectomy	3	60 571 (30571+3x10000)
UAE ⁴	2	40 000

1) Basert på antagelser fra Hald, Bøe Engelsen og Hallquist 2013.

2) ISF 2013, Legemiddelverkets refusjonsrapporter

Kostnader for komplikasjoner

Søker benytter data fra en finsk studie av Brummer m. flere (2011) (15) som avdekket hvilke komplikasjoner som kan oppstå og distribusjon av disse. I følge søker er det er tilknyttet færre komplikasjoner ved mindre inntrengende operasjoner. Kostnader og distribusjon av disse er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9: Kostnader ved komplikasjoner

Komplikasjon	Operasjonsmetode	Tariff	Hendelser	Kostnader	DRG-kode brukt
Infeksjoner	Vaginal hysterectomy	35 108	5.2%	1 825.6	DRG: 418 - Post-operative infections (Postop & posttraumatiske infeksjoner)
	Laparoscopic hysterectomy		6.7%	2 352.2	
	Abdominal hysterectomy		7.7%	2 703.3	
Postoperative blødninger	Vaginal hysterectomy	13 373	2.8%	374.4	DRG: 3650 - Other operations on female genitalia (Operasjoner på kvinnelige kjønnsorganer ITAD, dagkirurgisk behandling)
	Laparoscopic hysterectomy		2.7%	361.07	
	Abdominal hysterectomy		2.6%	347.7	
Organskader	Vaginal hysterectomy	13 373	0.7%	93.6	DRG: 3650 - Other operations on female genitalia (Operasjoner på kvinnelige kjønnsorganer ITAD, dagkirurgisk behandling)

	Laparoscopic hysterectomy		1.7%	227.3	
	Abdominal hysterectomy		1.4%	187.2	
Pulmonal emboli	Vaginal hysterectomy	55 147	0 %	0.0	DRG: 78 - Pulmonary emboli (Lungeemboli, luftemboli og fettembolisyndrom)
	Laparoscopic hysterectomy		0 %	0.0	
	Abdominal hysterectomy		0.1%	55.1	
Ileus	Vaginal hysterectomy	17 948	0.1%	17.95	DRG: 181 -Intestinal obstruction (Gastrointestinal passasjehindring u/bk)
	Laparoscopic hysterectomy		0.3%	53.8	
	Abdominal hysterectomy		1.0%	179.5	

Indirekte kostnader

Basert på et intervju med Hurskainen (2012) antar søker at 10% av pasientene vil være sykemeldt i 7 dager under den pre-operative behandlingsperioden grunnet alvorlige blødninger. I følge søker sørger ulipristal for god blødningskontroll raskt under behandlingen. Sykefravær som gir produksjonstap gjelder derfor kun pasientene som får placebomedisin.

Alle pasienter vil sykemeldes i dagene etter operasjon. Basert på ekspertuttalelser (11) har søker antatt antall dager sykemelding avhengig av ulik grad av inntrengende operasjon. Dette er oppsummert i tabell 10:

Tabell 10 – sykefravær etter operasjonskostnader

Type produktivitetstap	Antall dager	Indirekte kostnader	Kilde
Kraftige blødninger under preoperative behandling	0.7 (10% \times 7)	1646.4 (2352 \times 0.7)	(Hurskainen 2012)
Vaginal hysterectomy	10 (14 \times 0.71)	23 520 (2352 \times 10)	(Engelsen 2013; Hald 2013; Hallquist 2013)
Laparoscopic hysterectomy	10 (14 \times 0.71)	23 520 (2352 \times 10)	
Abdominal hysterectomy	20 (28 \times 0.71)	47 040 (2352 \times 20)	
Vaginal myomectomy	10 (14 \times 0.71)	23 520 (2352 \times 10)	
Laparoscopic myomectomy	10 (14 \times 0.71)	23 520 (2352 \times 10)	
Abdominal myomectomy	20 (28 \times 0.71)	47 040 (2352 \times 20)	

Hysteroscopy (resection of uterine fibroids)	2 (3x0.71)	4704 (2352x2)
UAE	10 (14x0.71)	23 520 (2352x10)

3.2 Resultater

3.2.1 Kostnader og QALYs

I tabell 11 under er kostnader og helsenytt (QALYs) oppsumert.

Tabell 11: resultater

Kostnader(NOK)	Esmya	Placebo
Legemiddelkostnader	3288	0
Monitoreringskostnader	1954	2066
Operasjonskostnader	34503	42786
Komplikasjonskostnader	1167	1775
Totale direkte kostnader	40911	46626
Totale indirekte kostnader	18796	27983
Totale kostnader (NOK)	59707	74609
Helsenytt		
Totale QALYs	0,27	0,25

Resultatene gir en IKER der ulipristalbehandling dominerer placebobehandling.

Tabell 12: Inkrementelle kostnader og helsenytt

Inkrementell kostnadseffektivitetsratio	
Δ Kostnader	-14902
Δ QALY	0,0145
Δ Cost / Δ QALY	Ulipristal dominerer placebobehandling

3.3 Scenarioanalyser

Søker har tillagt ulike scenarioanalyser for å teste robustheten til CUA-analysen. De ulike scenarioene er gjort ved å fjerne en eller fler av parameterne av gangen. I de aller fleste tilfeller dominerer ulipristal placebobehandling. Ved det mest konservative scenarioet har søker fjernet forskjeller i operasjonskostnader ved behandlingene, monitoreringskostnader og indirekte kostnader (produksjonstap) fra analysen. I dette tilfellet ender de på en IKER mot placebo på om lag 230 000 kroner per livskvalitetsjusterte leveår.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket har vært i kontakt med Norsk Gynekologisk Forening (NGF) for informasjon om blant annet dagens praksis ved forbehandling av uterine fibroider. NGF anslår mellom 50 og 100 pasienter får behandling med leuprorelin i året i Norge. Søker har imidlertid lagt til grunn et større antall potensielle brukere av ulipristal.

Legemiddelverket vurderer at ulipristal kan benyttes for å behandle pasienter for bedre blødningskontroll i perioden frem mot operasjon. For sistnevnte utfallsmål benyttes ikke leuprorelin i dag (NGFs veileder(5), Hald, Bøe Engelsen, Hallqvist, 2013(11)). Vi vurderer derfor at ulipristal kan dekke et behov der det ikke finnes god alternativ behandling i dag.

I PEARL I-studien viste ulipristal bedre effekt ved blødningskontroll og reduksjon av myomenes volum enn placebo. Samtidig har ulipristal i PEARL II-studien vist non-inferiority mot leuprorelin ved kontroll av blødning, men noe dårligere effekt ved myomreduksjon. For gruppen som får forbehandling med GnRH-analog ville det vært hensiktsmessig med en CUA-analyse hvor begge endepunktene inkluderes i analysen.

3.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant og hensiktsmessig i all hovedsak.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Søker har benyttet en grense for PBAC-score på 100 for å skille mellom helsetilstandene liten eller ingen blødning (<100) eller alvorlig blødning (>100). Modellen gir også mulighet til å bruke en grense på 75.

I avsnitt 2.2.1 diskuterer vi bruken av PBAC-score for å måle alvorligheten av symptomer. Retningslinjene *Guideline for Heavy menstrual bleeding*(8) mener PBAC som utfallsmål mangler konsistens fra studie til studie.

Helsenytten i modellen er mappet fra det spesifikke livskvalitetsmålet Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QOL). UFS-QOL er målt av pasientene i PEARL II i sammenheng med pasientenes PBAC-score. Vi vurderer at selv om PBAC-score ikke nødvendigvis er et konsistent utfallsmål fra studie til studie, vil det i denne sammenhengen kunne knyttes til livskvaliteten til den aktuelle pasientpopulasjonen fra PEARL II-studien.

Vi vurderer at pasientene får en helsegevinst i den pre-operative behandlingsperioden grunnet ulipristals effekt av blødningskontroll.

I modellen får pasientene noe bedre livskvalitet dersom de gjennomfører en vevsbesparende operasjon fordi ulipristal har bedre effekt ved reduksjon av myomenes

volum enn placebo. For denne subgruppen finnes det alternativ behandling med GnRH-analoger i dag. Vi antar at hovedgruppen vil ha et mindre behov for myomreduksjon. Dette er en konservativ antagelse og i vår vurdering har vi ikke inkludert denne gevinsten (se avsnitt 3.4.5).

Vi har ikke vurdert kostnadseffektivitet av ulipristal mot GnRH-analoger.

3.4.4 Kostnadsdata

Direkte kostnader

Av samme argument som over, mener vi det ikke er hensiktsmessig å inkludere kostnadsbesparelser ved vevsbesparende operasjoner ved bruk av ulipristal, da det finnes behandling med GnRH-analoger som har vist bedre effekt på dette endepunktet. Dette gjelder også besparelser ved færre komplikasjoner.

Indirekte kostnader

Av argumentasjonen over følger det også at ulike dagers sykefravær ved ulike vevsbesparende operasjoner utelukkes fra analysen.

Søker viser til et intervju med Hurskianen (2012)(16) som de hevder konkluderer med at 10 % av pasienter med alvorlige blødninger er borte fra arbeidet i gjennomsnittlig 7 dager. Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet rundt dette estimatet. Vi vurderer at det er sannsynlig at alvorlig blødning i den pre-operative perioden kan forårsake sykefravær og videre at ulipristal muligens kan forhindre noe av dette sykefraværet. Vi mener likevel at søker ikke har klart å dokumentere dette på en tilstrekkelig måte.

3.4.5 Resultater av analysen

Legemiddelverket har flere merknader til søkers estimater i avsnittene 3.5.1 til 3.5.4. Ved å ikke inkludere disse estimatene ender søkers analyse på en merkostnad på ca. 230 000 kroner per ekstra kvalitetsjusterte leveår.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Søker har tillagt ulike scenarioanalyser for å teste robustheten til analysene. Dette er en enkel metodikk som ikke diskuterer den faktiske underliggende usikkerheten i de ulike parameterne.

3.5 Oppsummering

Søker har levert en CUA-analyse som viser at ulipristal gir en mergevinst på 0,0142 livskvalitetsjusterte leveår i det scenarioet Legemiddelverket vurderer som mest relevant. Legemiddelverkets scenario inkluderer ikke gevinst av endepunktet myomreduksjon, da vi mener GnRH-analog kunne vært benyttet i dette tilfellet.

Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadsminimeringsanalyse der ulipristal sammenlignes med GnRH-analog,

Legemiddelverket vurderer at kostnadene for denne behandlingen står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket har vurdert at de faglige kriteriene alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt. Effektdataene baserer seg på data fra PEARL I-studien som viser at ulipristal gir signifikant bedre kontroll av blødninger enn placebo og større reduksjon av myomvolum. For det sistnevnte endepunktet finnes det alternativ behandling med GnRH-analog. Det er imidlertid en relativt sjelden behandling i norsk klinisk praksis.

Ulipristal tilfredsstillende legemiddelforskriftens faglige kriterier med hensyn til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

I den innsendte økonomiske analysen belyses kostnadseffektiviteten av ulipristal mot placebo. For å vurdere om kostnadene til ulipristal står i et rimelig forhold til behandlingsmessige verdi har vi vurdert et scenario der det ikke tillegges helsegevinstgevinster eller kostnadsbesparelser av ulipristal ved volumreduksjon.

I Legemiddelverkets hovedscenario gir ulipristal en helsegevinst på 0,0142 inkrementelle livskvalitetsjusterte leveår. Dette gir en IKER på ca. 230 000 kroner per QALY.

Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlighetsovervekt for at kostnadene står i et rimelig forhold til behandlingsmessig verdi.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Ulipristal foretrekker ingen alternativ behandling finansiert av folketrygden. Legemiddelverket har oppjustert søkers estimat på andel potensielle pasienter som vil få ulipristal i år 5 etter forhåndsgodkjent refusjon er vedtatt. Legemiddelverkets estimat er i henhold til modellen søker har benyttet i CUA-analysen. Samlede budsjettkonsekvenser er oppsummert i tabell 13 og viser at budsjettvirkningene sannsynligvis ikke vil overstige bagatellgrensen.

Tabell 13: budsjettvirkninger

Pris ulipristal	4245,6 (1415,2*3)				
År	2014	2015	2016	2017	2018
Antall potensielle pasienter som får operasjon	1480	1480	1480	1480	1480
Markedsandel	15 %	25 %	40 %	50 %	60 %
Andel pasienter behandlet med ulipristal	222	370	592	740	888
Omsetning	942 523	1 570 872	2 513 395	3 141 744	3 770 093

Kilder: Hald 2010(17), NPR 2013 (10)

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med ulipristal (Esmya) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 20-12-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Einar Andreassen og
Helle Endresen
saksbehandlere

REFERANSER

1. Legeforeningen. Veileder i generell gynekologi. 2009; Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/>.
2. Helsebiblioteket. Livmorknuter - myomer. 2011; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/brosjyrer/livmorknuter-myomer>.
3. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, Chen W, Wang J, Nakabayashi K, et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):260-73. doi: 10.1055/s-0030-1251483. Epub 2010 Apr 22.
4. Legemiddelverket. Esmya - SPC. 2013; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Default.aspx?searchquery=&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;>
5. Norsk Gynekologisk Forening. Veileder i generell gynekologi. 2009; Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-generell-gynekologi-2009/myoma-uteri/>.
6. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-20. doi: 10.1056/NEJMoal103182.
7. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366(5):421-32. doi: 10.1056/NEJMoal103180.
8. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 44: Heavy menstrual bleeding. 2007; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG44/Guidance/pdf/English>.
9. Legemiddelverket. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. 2012; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/mal_for_refusjonssoeknad/Documents/Retningslinjer%20per%201%20mars%202012.pdf.
10. Norsk pasientregister. Prosedyrekoder for uterus med ligamenter (NCSP kapittel LC) med antall opphold og antall pasienter fordelt på år. 2012.
11. Hald K, Bøe Engelsen, Hallquist. Intervju med kliniker. 2013.
12. Rowen D, Brazier J. ESTIMATION OF EQ-5D UTILITIES USING THE UFS-QOL. Preliminary report. 2011.
13. Garry R, Fountain J, Brown J, Manca A, Mason S, Sculpher M, et al. EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol Assess.* 2004;8(26):1-154.
14. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering. 2013.
15. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Makinen J, et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1741-51. doi: 10.093/humrep/der116. Epub 2011 May 3.
16. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or

hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *Jama*. 2004;291(12):1456-63.

17. Hald K. Presentasjon Myoma Uteri. 2010.