



**Stanowisko nr 10/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r.
w sprawie finansowania tibolonu (Ladybon®)
w leczeniu objawów niedoboru estrogenu u kobiet, które przeszły
menopauzę ponad rok przed rozpoczęciem leczenia oraz w
zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie z grupy
wysokiego ryzyka wystąpienia złamań, które nie tolerują lub u
których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych produktów
wskazanych do stosowania w zapobieganiu osteoporozie**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna^a rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tibolonu (Ladybon®) w leczeniu objawów niedoboru estrogenu u kobiet, które przeszły menopauzę ponad rok przed rozpoczęciem leczenia oraz w zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia złamań, które nie tolerują lub u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych produktów wskazanych do stosowania w zapobieganiu osteoporozie, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Tibolon jest kolejnym lekiem z gamy preparatów stosowanych w HTZ, który nie wnosi nowej jakości w tej terapii. Jego efektywność kliniczna w łagodzeniu objawów wypadowych menopauzy jest podobna do innych preparatów stosowanych w HTZ, nie ma natomiast udowodnionej skuteczności w zapobieganiu objawowej osteoporozie.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7686-19/MA/09) z dnia 25 czerwca 2009 r., na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet dokumentów przekazano do Agencji 28 czerwca 2009r.

Problem zdrowotny

Menopauza jest fizjologicznym procesem wygasania czynności hormonalnej kobiecego układu płciowego. Stan ten stwierdza się w sytuacji, gdy od ostatniej miesiączki minęło co najmniej 12 miesięcy oraz nie stwierdzono patologicznego podłoża takiej sytuacji.¹

Charakterystyczne dla okresu okołomenopauzalnego są objawy niedoboru estrogenów, odczuwane w postaci krwawień z dróg rodnych i tzw. objawów wypadowych (zwanymi też naczynioruchowymi). Mogą to być uderzenia gorąca, zlewne poty, kołatanie serca, lęk oraz napady paniki. Dolegliwości

^a Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



te występują z różną częstotliwością i przyczyniają się do znacznego spadku jakości życia dotkniętych nimi kobiet.¹

Brak protekcyjnego wpływu estrogenów na kości w okresie pomenopauzalnym obniża jakość tkanki kostnej, przy czym gęstość mineralna kości (BMD) może pozostawać w granicach normy bądź spadać do wartości wskazujących na osteopenię. Zjawisko to nosi nazwę osteoporozy pomenopauzalnej, występuje zazwyczaj u kobiet w wieku 55 – 65 lat oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamań kręgow, kości przedramienia i szyjki kości udowej.¹

Wg danych NFZ, liczba pacjentek leczących się z powodu menopauzy lub towarzyszących dolegliwości wynosiła w 2008 roku około 120 tys.²

Obecna standardowa terapia

Celem farmakoterapii w czasie menopauzy jest dążenie do złagodzenia objawów wypadowych poprzez suplementację estrogenów, podawanych w postaci preparatów o różnym składzie, formie oraz drodze podania, określanych zbiorczą nazwą hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).³

Wg standardów klinicznych, w leczeniu osteoporozy stosuje się przede wszystkim odpowiednią dietę i suplementację wapnia, leki z grupy bisfonianów, raloksyfen i parathormon.⁴

Proponowana terapia

Tibolon jest pochodną estronu, która po podaniu doustnym jest szybko metabolizowana do trzech związków, które odpowiadają za farmakologiczne efekty tibolonu. Dwa z tych związków (3α -OH-tibolon i 3β -OH-tibolon) mają działanie estrogenopodobne, zaś trzeci metabolit ($\Delta 4$ -izomer tibolonu) ma działanie gestagenne i androgenopodobne. Tibolon zastępuje estrogeny, których produkcja wygasła u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzalne. Zapobiega również utracie masy kostnej po menopauzie lub usunięciu jajników.⁵

Tibolon zarejestrowany jest w leczeniu objawów niedoboru estrogenu u kobiet, które przeszły menopauzę ponad rok przed rozpoczęciem leczenia oraz zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia złamań, które nie tolerują lub u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych produktów wskazanych do stosowania w zapobieganiu osteoporozie. Przedstawiony wniosek dotyczył tych samych wskazań.^{1,5}

Tibolon stosuje się raz na dobę, w postaci tabletki 2,5mg. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u pacjentek w podeszłym wieku.⁵

Skuteczność proponowanej terapii

W zakresie kontroli objawów wypadowych oraz objawów ze strony kobiecego narządu rodowego, tibolon był istotnie skuteczniejszy od placebo dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. W porównaniu do innego preparatu stosowanego w HTZ, kombinacji estradiolu z octanem noretysteronu (E2/NETA) w dawkach 2mg/1mg, jedynie w zakresie redukcji uderzeń gorąca tibolon uzyskał statystyczną przewagę, podczas gdy dla pozostałych punktów końcowych różnice były nieistotne statystycznie.¹

Wyniki badań jakości życia pacjentek leczonych tibolonem są niespójne. W porównaniu do placebo, część wskazuje na istotną poprawę wskaźników depresji i lęku wśród tych pacjentek (skale Hamiltona), podczas gdy inne nie wskazują na poprawę ogólnej jakości życia (kwestionariusz Nottingham Health Profile). Brak jest różnic w jakości życia pacjentek leczonych tibolonem i E2/NETA.¹

W przypadku osteoporozy, nie przedstawiono danych opisujących twarde punkty końcowe: złamania osteoporotyczne lub zgony. Prezentowane wyniki badań, oparte na pomiarach BMD, sugerowały przewagę tibolonu nad placebo (wynik istotny statystycznie, brak informacji o wadze klinicznej tej obserwacji) i brak różnic w porównaniu do E2/NETA.¹

Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie tibolonu wiąże się z występowaniem przede wszystkim dolegliwości ze strony kobiecego narządu rodnoego oraz piersi: krwawień i plamień z dróg rodnych, świądu, infekcji oraz kandydozy pochwy, bolesności piersi, jak również dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz skóry (trądzik).^{1,5,6}

Tibolon zwiększa ryzyko udaru ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza u pacjentek w podeszłym wieku, oraz zwiększa ryzyko nawrotu raka piersi po leczeniu chirurgicznym.^{7,8}

Niejasny pozostaje wpływ tibolonu na ryzyko rozwinienia raka endometrium oraz zakrzepicy żyłnej.^{6,7}

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiono analizę kosztów użyteczności, w której największe zastrzeżenia budził sposób oszacowania użyteczności, biorący pod uwagę takie twarde punkty końcowe, jak złamania lub wystąpienie raka piersi, na ryzyko wystąpienia których brak wiarygodnych dowodów w badaniach nad tibolonem. Uzyskane współczynniki ICUR 94 tys. i 28 tys. zł w porównaniu do E2/NETA w różnych dawkach, nie są zatem wiarygodne.¹

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, wykazała możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 640 tys. i 860 tys. złotych w dwóch kolejnych latach refundacji, ale przy założeniu wcześniejszego rozpoczęcia terapii i zwiększenia się ogólnej ilości pacjentek stosujących HTZ, koszty te mogłyby wzrosnąć do 4,8 mln i 6,5 mln zł.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna nie uznała za zasadne rekomendowanie finansowania preparatu Ladybon® ze środków publicznych.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Konsultacyjna stwierdziła, że istnieją duże różnice wiarygodności dowodów naukowych dotyczących wskazań wymienionych łącznie we wniosku, co mogłoby wskazywać na celowość oddzielnego rozpatrzenia zasadności stosowania tibolonu w każdym z tych wskazań.

Piśmiennictwo:

1. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
2. Dane NFZ DGL za rok 2008 dla rozpoznań ICD-10: M80.0, M80.1, M81.0, M.81.1, N95.0, N95.1, N95.2, N95.3, N95.8, N95.9
3. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. n. med. Tomasza Paszkowskiego, Prezesa Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy
4. Stanowisko eksperckie dr hab. n. med. Edwarda Czerwińskiego, Przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ladybon
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). UK Public Assessment Report. Tibolone (Livial): benefit-risk evaluation. 2007
7. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen/Medicines Evaluation Board (CBG/MEB). News human medicines. February 23, 2006 – Trial of tibolone (Livial®) for the treatment of osteoporosis stopped because of elevated risk of stroke.
8. Tibolone (Livial): increased risk of breast cancer recurrence. Interface+ A monthly medicines and prescribing bulletin for healthcare professionals in East Lancashire focusing on new therapies. March 2009, Issue 90