



**Uchwała nr 36/10/2008 z dnia 21 lipca 2008 r.  
w sprawie finansowania estradiolu z drospirenonem (Angeliq®)  
w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących  
ponad 1 rok po menopauzie.**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia<sup>1</sup> finansowanie ze środków publicznych estradiolu z drospirenonem (Angeliq®) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie z zastosowaniem limitu refundacyjnego przyjętego dla grupy skojarzonej HTZ i przy uzyskaniu wyraźnej obniżki ceny.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Preparat złożony z estradiolu z drospirenonem jest kolejnym lekiem skojarzonym, stosowanym w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), porównywalnym pod względem efektywności klinicznej z innymi preparatami dostępnymi w tej grupie. Ze względu na brak długofalowych badań obserwacyjnych tego preparatu na dużej liczbie kobiet, nie ma obecnie dostatecznego uzasadnienia rekomendowanie leku w zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych. Spodziewane dodatkowe korzyści ze stosowania drospirenonu uzasadniają finansowanie tego leku ze środków publicznych.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03.01.2008r, na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia.

**Problem zdrowotny**

Menopauza występuje najczęściej pomiędzy 45 a 55 rokiem życia i związana jest ze zmniejszeniem wytwarzania hormonów w jajnikach, głównie estrogenów. Następstwem tego jest pojawienie się objawów naczynioruchowych, takich jak występujące kilka razy dziennie uderzenia gorąca, nagłe dreszcze oraz zlewne poty. Objawy naczynioruchowe mogą utrzymywać się do 5–10 lat po menopauzie. Inne objawy menopauzy to zmienność nastroju, spadek libido, bezsenność, zaburzenia koncentracji, lęk, zaburzenia pamięci, drażliwość i płaczliwość. W okresie menopauzy występuje też osteoporoza, sprzyjająca złamaniom kości, zwłaszcza szyjki kości udowej.

Z danych epidemiologicznych wynika, iż w Polsce jest ok. 5,5 mln kobiet w „dekadzie menopauzalnej”. Terapię hormonalną otrzymuje ok. 12% kobiet. Jest to najczęściej terapia skojarzona (estrogen + progestagen) i sekwencyjna (z utrzymaniem krwawień miesięcznych). Do terapii ciągłej (bez krwawień miesięcznych) kwalifikuje się w Polsce ok. 10 tys. kobiet.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

<sup>2</sup> Stanowisko prof. Stanisława Radowickiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii dla Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 lipca 2008 r.



## Obecna standardowa terapia

Standardowa metoda leczenia polega na stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej, najczęściej estrogenu i progestagenu, przez najwyżej 3 lata. Obecnie w Polsce dostępnych jest kilkanaście preparatów skojarzonych, a wybór metody leczenia jest indywidualizowany.

## Proponowana terapia

Preparat złożony z estradiolu z drospirenonem to tabletki powlekane zawierające 1 mg estradiolu w połączeniu z 2 mg drospirenonu. W porównaniu z progesteronem drospirenon ma większe działanie antyandrogenne, antyglukokortykoidowe i hipotensyjne u chorych z nadciśnieniem tętniczym, głównie z powodu blokowania receptora aldosteronowego. Lek zawierający estradiol i drospirenon w opinii eksperckiej jest najnowocześniejszym doustnym preparatem do leczenia objawów menopauzy u kobiet metodą ciągłą (bez krwawień) i zmniejsza objawy naczynioruchowe oraz obniża ryzyko osteoporotycznych złamań kości.

## Skuteczność proponowanej terapii

Skuteczność terapii preparatem złożonym z drospirenonu i estradiolu jest porównywalna lub nieco lepsza od skuteczności dotychczas stosowanych preparatów. Przedstawione przez wnioskodawcę w analizie efektywności klinicznej wyniki pochodzące z dwóch podwójnie zaślepionych badań typu RCT, obejmujących 113 i 90 pacjentek, w których okres leczenia wynosił 4 miesiące oraz dwuletniego, podwójnie zaślepionego badania RCT obejmującego 120 pacjentek wykazały zmniejszenie objawów towarzyszących menopauzie (uderzenia gorąca do głowy, zlewne poty, brak koncentracji, zaburzenia snu).<sup>3</sup> Nie przedstawiono bezpośrednich dowodów na zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych.

## Bezpieczeństwo terapii

Działania niepożądane, które mogą wystąpić po skojarzonej terapii estrogenami i progestagenem to zwiększone ryzyko raka jajnika oraz sutka, choroby wieńcowej i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ponadto może wystąpić pogorszenie nietrzymania moczu (pomimo zmniejszenia atrofii błony śluzowej narządów moczopłciowych). Należy liczyć się również ze zwiększoną częstością zapalenia pęcherzyka żółciowego, demencji i pogorszeniem funkcji poznawczych.<sup>4</sup>

Przedstawione dane dotyczące objawów niepożądanych mają ograniczoną wiarygodność z uwagi na krótki okres czasu badania i małą populację. Nie dotyczą one również najważniejszych działań niepożądanych związanych z HTZ, takich jak zakrzepica żył głębokich, ryzyko wystąpienia raka jajnika i piersi oraz możliwy niekorzystny wpływ terapii na choroby sercowo-naczyniowe i demencję. Metaanaliza Cochrane Collaboration dotycząca działania HTZ na układ sercowo-naczyniowy wykazała podwyższone ryzyko:

- wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (RR = 2,15; 95% CI od 1,61 do 2,86),
- zatorowości płucnej (RR = 2,15; 95% CI od 1,41 do 3,28),
- udaru mózgu (RR = 1,44; 95% CI od 1,10 do 1,89),

przy braku protekcyjnego wpływu na serce<sup>5</sup>.

## Koszty terapii

<sup>3</sup> Analiza efektywności klinicznej preparatu Angeliq w hormonalnej terapii zastępczej – raport producent.

<sup>4</sup> Writing Group for Women's Health Initiative Investigator. Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial JAMA. 2002; 288(3): 321 - 333

<sup>5</sup> Gabriel Sánchez R, Carmena L, Roque M, Sánchez-Gómez LM, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002229

Wiarygodność analizy kosztów dostarczonej przez wnioskodawcę jest niska. Wykazany koszt QALY wyniósł 2 738 734 ,63 zł, jednakże w obliczeniach przyjęto niewłaściwy próg refundacji, niejasne są również prognozy dotyczące przeżywalności, co powoduje niską wiarygodność tej analizy.

### **Wpływ na budżet płatnika**

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca oparł wyniki na nieprawidłowych założeniach ceny leku i limitu refundacji, a także rozbił analizę na poszczególne wskazania, co uniemożliwia określenie realnego poziomu wydatków płatnika publicznego. Zgodnie z przyjętymi założeniami wydatki na refundację zwiększyłyby się o 2 521 750,85 zł (0,48%) w ciągu 5 lat. Jednakże wobec niepewnych danych dotyczących wysycenia rynku preparatami HTZ oraz udziału w rynku poszczególnych preparatów stosowanych w HTZ należy zaznaczyć, że wszelkie analizy wpływu na budżet mogą być obciążone poważnymi błędami.