



## (20113) ESMYA, Gedeon Richter AG

### Änderung der Limitation per 1. März 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

Die neue Indikation von ESMYA wurde von Swissmedic per 25. Januar 2017 wie folgt zugelassen:

Esmya ist indiziert bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter

- für die vorübergehende Behandlung der Symptome eines Uterus myomatosus zur Überbrückung der Zeitdauer bis zu einer definitiven Myom-Therapie (d.h. einem entsprechenden chirurgischen Eingriff).
- für die intermittierende Behandlung mässiger bis schwerer Symptome eines Uterus myomatosus, limitiert auf 4 Behandlungszyklen.

Bei Patientinnen, für die eine kurative Behandlung nicht vorgesehen oder erwünscht ist, kann Esmya auch als intermittierende Langzeitbehandlung eingesetzt werden. Es existieren jedoch keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von mehr als 4 Behandlungszyklen mit einer Dauer von je 3 Monaten.

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1: PEARL III – Donnez J et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate☆. Fertility and Sterility 101.6 (2014): 1565-1573.**

PEARL III war eine multizentrische, wiederholt intermittierende offene und randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ulipristalacetat (UPA) in der Langzeit-Intervall-Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen. In der 3-monatigen offenen Phase erhielten die Patientinnen (n=209) 10 mg UPA und in der anschliessenden 10-tägigen randomisierten, doppel-blinden Phase wurden sie 1:1 in die Behandlungsarme 10 mg Norethisteronacetat (NETA) oder Placebo eingeteilt. Die Patientinnen konnten nach dem ersten Behandlungszyklus aufhören oder für drei weitere Behandlungszyklen an der PEARL III extension Studie teilnehmen.

Der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe betrug am Ende jedes Behandlungszyklus 78.5%, 88.5%, 88.2% und 89.7%. Die Zeit bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Behandlungsende war signifikant kürzer mit NETA im Vergleich zu Placebo. Die mediane Volumenreduktion der drei grössten Myome betrug nach den Behandlungszyklen -45.1%, -63.2%, -67.0%, -72.1% und nach drei Monaten Follow-up -58.8%. Eine Verbesserung des Schmerzempfindens zeigte sich nach 5 Wochen im ersten Behandlungszyklus. Die mediane Veränderung des Schmerzwertes gemessen mittels der Kurzversion des McGill Schmerz-Fragebogens (Werte 0 bis 45) war nach den Behandlungszyklen -6.0, -6.0, -5.0, -6.0 und nach drei Monaten Follow-up -4.0. Die Symptomschwere (Blutung, abdominaler Druck, Miktionsfrequenz, Müdigkeit) wurde mittels Uterine Fibroid Symptoms Quality of Life Fragebogen (Werte 0 bis 100) gemessen. Zu Baseline war der Wert  $47.7 \pm 17.7$ , nach den Behandlungszyklen  $14.5 \pm 15.5$ ,  $18.4 \pm 16.8$ ,  $20.5 \pm 19.5$ ,  $17.9 \pm 17.1$  und nach drei Monaten Follow-up  $27.1 \pm 21.1$ . Nach den Behandlungszyklen zeigte sich eine Verbesserung der eingeschränkten Lebensqualität, welche nach der Follow-up-Zeit grösstenteils erhalten blieb. Schmerzen/Unwohlsein und Angstgefühle/Depressionen wurden anhand des EQ-5D-Fragebogens gemessen. Schmerzen/Unwohlsein (mässig bis schwer)

zeigte sich bei 73.7% zu Baseline, nach den Behandlungszyklen bei 30.0%, 25.6%, 24.1%, 24.0% und nach drei Monaten Follow-up bei 37.4%. Angstgeföhle/Depressionen (mässig bis schwer) zeigten sich bei 62.0% zu Baseline, nach den Behandlungszyklen bei 41.8%, 22.3%, 30.3%, 30.2% und nach drei Monaten Follow-up bei 37.4%.

Die Gabe von UPA führte zu hohen Amenorrhoe-Raten nach jedem Behandlungszyklus. Die Gabe von NETA im Anschluss an die UPA-Behandlung verkürzte die Zeit bis zu Menstruation, hatte jedoch keinen Einfluss auf Progesteronrezeptor-Modulator-assoziierte Veränderungen. Die Myomvolumina reduzierten sich mit zunehmenden Behandlungszyklen. Das Schmerzempfinden reduzierte sich und die Lebensqualität wurde verbessert auf das Niveau von gesunden Frauen.

### **Studie 2: PEARL IV – Donnez J et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility* 105.1 (2016): 165-173.**

PEARL IV war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen Phase-III-Studie und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von 5 mg oder 10 mg Ulipristalacetat (UPA) in der Langzeit-Intervall-Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen. Die Studie bestand aus den Behandlungsarmen 5 mg/d UPA (n=228) und 10 mg/d UPA (n=223).

Von allen Studienteilnehmerinnen hatten 48.7% mit 5 mg UPA und 60.5% mit 10 mg UPA Amenorrhoe in allen vier Behandlungszyklen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (p=0.027). Der Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen mit Amenorrhoe nach den einzelnen Behandlungszyklen betrug 71.8%, 74.1%, 73.3%, 69.6% mit 5 mg UPA und 82.6%, 82.2%, 78.3%, 74.5% mit 10 mg UPA. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nur nach dem ersten Behandlungszyklus (p=0.011). Der Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen mit Amenorrhoe in den letzten 56 Tagen aller vier Behandlungszyklen betrug 48.4% mit 5 mg UPA und 61.9% mit 10 mg UPA. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (p=0.049). Der Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen mit Amenorrhoe in den letzten 56 Tagen der einzelnen Behandlungszyklen betrug 61.4%, 65.0%, 66.3%, 63.4% mit 5 mg UPA und 74.5%, 76.7%, 72.3%, 69.9% mit 10 mg UPA. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden nur nach dem ersten und zweiten Behandlungszyklus (p=0.006, p=0.015). Der Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen mit Blutungskontrolle in den letzten 56 Tagen aller vier Behandlungszyklen betrug 67.1% mit 5 mg UPA und 71.9% mit 10 mg UPA. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. Der Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen mit Blutungskontrolle in den letzten 56 Tagen der einzelnen Behandlungszyklen betrug 88.3%, 87.9%, 81.2%, 73.3% mit 5 mg UPA und 93.4%, 88.0%, 80.1%, 75.0% mit 10 mg UPA. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die mediane Zeitdauer bis zum Einsetzen der Amenorrhoe während der einzelnen Behandlungszyklen betrug 5 d, 5 d, 6 d, 5 d mit 5 mg UPA und 4 d, 6 d, 6 d, 5 d mit 10 mg UPA. Die Veränderung des Myomvolumens der drei grössten Myome nach den einzelnen Behandlungszyklen und nach 3-monatigen Follow-up betrug -38.0%, -53.6%, -60.8%, -67.0%, -65.0% mit 5 mg UPA und -38.2%, -58.0%, -64.4%, -70.4%, -66.9% mit 10 mg UPA. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Veränderung des Uterusvolumens nach den einzelnen Behandlungszyklen und nach 3-monatigem Follow-up betrug -13.3%, -20.4%, -19.1%, -19.7%, -21.2% mit 5 mg UPA und -13.0%, -21.9%, -20.9%, -23.0%, -17.4% mit 10 mg UPA. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Veränderung der Lebensqualität nach den einzelnen Behandlungszyklen gemessen mittels Uterine Fibroid Symptoms Quality of Life Fragebogen (Werte 0 bis 100) betrug -34.5, -28.1, -28.1, -31.3 mit 5 mg UPA und -31.3, -28.1, -31.3, -28.1 mit 10 mg UPA. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Veränderung des Schmerzwertes nach den einzelnen Behandlungszyklen gemessen mittels visueller Analogskala betrug -24.5, -23.0, -20.5, -20.0 mit 5 mg UPA und -25.0, -24.0, -24.5, -23.0 mit 10 mg UPA. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

Beide Dosisstärken zeigten in der Langzeit-Intervall-Behandlung Wirksamkeit in der Kontrolle endometrialer Blutungen. Mit zunehmenden Behandlungszyklen erhöhte sich der Anteil Patientinnen mit einer Amenorrhoe. Die Myomvolumina reduzierten sich mit zunehmenden Behandlungszyklen. Das Schmerzempfinden reduzierte sich und die Lebensqualität wurde verbessert auf das Niveau von gesunden Frauen. Der Unterschied zwischen den Dosisstärken hinsichtlich der Wirksamkeit war gering. Das beste Wirksamkeits-Sicherheits-Verhältnis wurde bei einer täglichen Dosis von 5 mg gezeigt.

### **Studie 3: PREMYA – A Prospective Multi-Centre Non-interventional Study of Women Treated with Esmya® (ulipristal acetate) as Pre-operative Treatment of Moderate to Severe Symptoms of Uterine Fibroids. Final Study Report.**

PREMYA war eine multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle Studie an Frauen mit moderaten bis schweren symptomatischen Uterusmyomen, die ESMYA als präoperative Behandlung erhielten. Die Patientinnen wurden während der dreimonatigen ESMYA-Behandlung und über einen behandlungsfreien Follow-up von 12 Monaten beobachtet. Circa alle drei Monate wurden Studienvisiten durchgeführt. Es wurden die Daten von 1473 Patientinnen ausgewertet.

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis wurde von 22.5% der Patientinnen berichtet. Im Zusammenhang mit ESMYA stehende unerwünschte Ereignisse wurde von 12.7% der Patientinnen berichtet. Die Therapie wurde von 3.8% der Patientinnen abgebrochen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Bei 3.9% der Patientinnen lag ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vor. Die Lebensqualität wurde mittels Uterine Fibroid Symptoms Quality of Life Fragebogens gemessen. Die mittlere Veränderung des Wertes war nach drei Monaten  $-9.9$  ( $p < 0.0001$ ) und nach 15 Monaten  $-9.0$  ( $p < 0.0001$ ). Die mittlere Veränderung der Schmerzen gemessen mittels visueller Analogskala betrug  $-29.0$  Punkte nach drei Monaten ( $p < 0.0001$ ) und  $-26.9$  Punkte ( $p < 0.0001$ ) nach 15 Monaten. Bei 99.9% wurde ESMYA 5 mg einmal täglich eingesetzt. Berechnet aufgrund des Verschreibungsdatums war die mittlere Dauer der ersten Behandlung  $3.0 \pm 1.0$  Monate und die der zweiten  $2.5 \pm 0.93$  Monate. Eine endometriale Verdickung von  $>16$  mm wurde nach 3, 6, 9, 12 und 15 Monaten bei 2.8%, 1.4%, 0.5%, 0.4% und 0.5% der Patientinnen gefunden. Bei 30 Patientinnen wurden 33 endometriale Biopsien durchgeführt. Progesteronrezeptor-Modulator-assoziierte Veränderungen wurden in 14 Biopsien, endometrische Hyperplasien ohne atypische Veränderung in 9 Biopsien, endometrische Hyperplasien mit atypischer Veränderung in 2 Biopsien und endometrische Adenokarzinome in 2 Biopsien gefunden. 8 Biopsien wurden zusätzlich durch einen unabhängigen Experten evaluiert. Die atypischen Hyperplasien wurden als Progesteronrezeptor-Modulator-assoziierte Veränderungen diagnostiziert. Die Fälle mit Adenokarzinomen wurden nicht durch den unabhängigen Experten untersucht. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug  $42.9 \pm 6.6$  Jahre. Das mittlere Körpergewicht betrug  $71.0 \pm 15.8$  kg und der mittlere BMI  $26.0 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>. Die ethnische Herkunft war bei 83.9% weiss, 10.9% schwarz, 3.5% asiatisch und 1.7% andere. Bei 38.8% der Patientinnen wurde ein chirurgischer Eingriff vorgenommen, am häufigsten eine Myomektomie (48.5%). Über eine starke Verbesserung berichteten nach der dreimonatigen Behandlung 65.7% und nach 15 Monaten 53.4% der Patientinnen.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Der am häufigsten beobachtete Effekt bei rund 80% der Patientinnen war eine Amenorrhoe, die als wünschenswertes Ergebnis für die meisten Patientinnen betrachtet wird. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen, Endometriumverdickung und Hitzewallungen. Bei wiederholten Behandlungszyklen traten unerwünschte Wirkungen im Allgemeinen weniger häufig auf als im ersten Behandlungszyklus. Die Inzidenz der endometrialen Veränderungen (Endometriumverdickung und Progesteronrezeptor-Modulator-assoziierte Veränderungen) nahm mit zunehmenden Behandlungszyklen nicht zu. Die Veränderungen waren in den Langzeitstudien reversibel und benigne.

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Es wird eine Packung zu 28 Tabletten 5 mg angeboten. Die tägliche Dosis beträgt 5 mg. Ein Therapiezyklus dauert 3 Monate.

#### **Medizinischer Bedarf**

Die derzeitigen Behandlungsstrategien bestehen in erster Linie aus chirurgischen und radiologischen Verfahren. Uterusmyome stellen die häufigste Indikation für eine Hysterektomie dar. Neben dem Verlust der Fertilität kann diese jedoch auch urogynäkologische Spätfolgen wie z. B. Stressinkontinenz nach sich ziehen. Des Weiteren kann es zu einer Minderdurchblutung und damit zu einer Funktionseinschränkung der Ovarien kommen, was von manchen Autoren für ein vorzeitiges Einsetzen der Menopause und für die damit verbundenen Ausfallerscheinungen verantwortlich gemacht wird.

ESMYA ist die erste medikamentöse Therapie, die zur Langzeit-Intervall-Therapie symptomatischer Uterusmyome zugelassen ist. Durch die medikamentöse Behandlung können die Organe erhalten werden und die Risiken von chirurgischen oder radiologischen Eingriffen können vermieden werden.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung:  
*Bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter*
  - für die vorübergehende Behandlung der Symptome eines Uterus myomatosus zur Überbrückung der Zeitdauer bis zu einer definitiven Myom-Therapie (d.h. einem entsprechenden chirurgischen Eingriff), limitiert auf eine einmalige Therapie während maximal drei Monaten.
  - für die intermittierende Behandlung mässiger bis schwerer Symptome eines Uterus myomatosus, limitiert auf 4 Behandlungszyklen. Für die intermittierende Langzeitbehandlung von mehr als 4 Behandlungszyklen bei Patientinnen, für die eine kurative Behandlung nicht vorgesehen oder erwünscht ist, bedarf es einer vorgängigen Kostengutsprache durch den Vertrauensarzt des Krankenversicherers.
- Ohne therapeutischen Quervergleich.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
28 Tabletten, 5 mg	Fr. 146.42	Fr. 184.50