

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
21 januari 2013

Uw kenmerk  
Farma-3151398

Datum  
10 april 2013

Ons kenmerk  
ZA/2013045318

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
GVS-rapport 13/06 ulipristal (Esmya®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 21 januari 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel ulipristal (Esmya®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Ulipristal is beschikbaar in de vorm van tabletten, die 5 mg werkzame stof bevatten. Het dient éénmaal daags gedurende 3 maanden te worden toegediend. Het is geregistreerd voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van vleesbomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen heeft ulipristal een gelijke therapeutische als de GnRH-agonisten ten aanzien van de reductie van bloedverlies uit de baarmoeder en afname van het myoomvolume.

Ulipristal kan niet geclusterd worden met de GnRH-agonisten die zijn opgenomen op bijlage 1A in het GVS, vanwege een niet gelijksoortig indicatiegebied en vanwege een verschil in toedieningsweg. Ulipristal komt daarmee in aanmerking voor opname op bijlage 1B. De doelmatigheid is voldoende onderbouwd en de opname zal kostenneutraal zijn.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

**Rapport**

**GVS-rapport 13/06  
ulipristal (Esmya®)**

Op 10 april uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

**Publicatienummer 13/06**

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

2012125069

***Afdeling***

Pakketbeheer

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

***Bestellingen***

GVS-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting	
1	1. Ulipristal (Esmya®)	
1	1.a. Voorstel fabrikant	
1	2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	
2	2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid	
2	2.b.1. Conclusie plaats in het GVS	
2	2.c. Therapeutische waardebeoordeling	
2	2.c.1. Beoordeling therapeutische waarde	
3	2.c.2. Conclusie therapeutische waarde	
4	2.d. Beoordeling doelmatigheid	
4	2.d.1. Kostenminimalisatie-analyse	
4	2.d.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid	
4	2.e. Kostenconsequentieraming	
4	2.e.1. Beoordeling kostenconsequentieraming	
4	2.e.2. Conclusie kostenconsequentieraming	
5	3. Conclusie	
5	4. Literatuur	

### ***Bijlage(n)***

1. Farmacotherapeutisch rapport ulipristal (Esmya®)
2. Farmaco-economisch rapport ulipristal (Esmya®)
3. Kostenconsequentieraming ulipristal (Esmya®)

## 1. Ulipristal (Esmya®)

In de brief van 21 januari 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over ulipristal 5 mg (Esmya®).

### 1.a. Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat ulipristal (Esmya®) een therapeutische waarde heeft die gelijk is aan de GnRH-agonist leuproreline. Zij stelt voor om ulipristal te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in een nieuw te vormen cluster.

## 2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Samenstelling	5 mg ulipristal acetaat per tablet voor oraal gebruik.
Geregistreerde indicatie	<p>Ulipristal is geïndiceerd voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van vleesbomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De duur van de behandeling is beperkt tot drie maanden.</p> <p>Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. In dit rapport zal worden beoordeeld of ulipristal onderling vervangbaar is met (een) reeds in het GVS opgenomen geneesmiddel(groep)en.</p> <p>De volgende geneesmiddelen, anders dan ulipristal, zijn geregistreerd voor o.a. toepassing bij de preoperatieve behandeling van myomen en in het GVS opgenomen, met plaatsing op bijlage 1A:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• De GnRH-agonisten gosereline, leuproreline en triptoreline (s.c. of i.m. injectie en s.c. implantatiestift) in clusters OL02AEADI en OL02AEAP;</li><li>• De GnRH-agonist nafareline (neusspray) in cluster OL02AEBN.</li></ul> <p>De toediening van de GnRH-agonisten gosereline, leuproreline en triptoreline is subcutaan of intramusculair. Ze zijn daardoor niet onderling vervangbaar met ulipristal voor oraal gebruik. Ulipristal en nafareline worden beide niet per injectie toegediend en beogen beide een systemisch effect. Bekeken moet worden of ulipristal en nafareline onderling vervangbaar zijn.</p>
<b>Gelijksoortig indicatiegebied</b>	<p>Ulipristal is geregistreerd voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Nafareline is behalve voor preoperatieve behandeling van myomen ook geregistreerd voor matige tot ernstige endometriose en bij IVF voor downregulatie van de hypofyse vóór begin van de ovulatie-inductie door gonadotrofinen. Zowel toepassing bij IVF als bij endometriose betreft indicatie-</p>

gebieden met aanzienlijke omvang.<sup>1</sup> De toepassing van ulipristal bij endometriose of als voorbehandeling bij IVF is echter niet onderzocht. Om die reden heeft ulipristal geen gelijksoortig indicatiegebied met nafareline.

*Conclusie:* Het indicatiegebied van ulipristal en nafareline is niet gelijksoortig.

***Gelijke toedieningsweg***

Ulipristal wordt oraal toegediend. Nafareline is beschikbaar als neusspray met een nasale toedieningsweg.

*Conclusie:* Ulipristal en nafareline worden beide niet per injectie toegediend en beogen beide een systemisch effect. De toedieningsweg van ulipristal en nafareline is gelijk.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Ulipristal en nafareline zijn bestemd voor de behandeling van volwassenen.

*Conclusie:* Ulipristal en de GnRH-agonisten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Op basis van de uitkomsten op het primaire eindpunt bloedverlies (PBAC-score) en de meeste secundaire eindpunten blijkt ulipristal niet inferieur aan leuproreline te zijn. Ulipristal heeft kleine verschillen in zowel gunstige als ongunstige effecten ten opzichte van leuproreline die in klinische studies niet hebben geleid tot een verschil in kwaliteit van leven of andere uitkomsten van de operatieve ingreep. Omdat nafareline een GnRH-agonist is met vergelijkbare klinische eigenschappen als leuproreline gelden deze bevindingen ook voor nafareline.

*Conclusie:* Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen ulipristal en nafareline.

## ***2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid***

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt de GnRH agonist nafareline aan de orde. Omdat het indicatiegebied van nafareline niet gelijksoortig is met dat van ulipristal is clustering niet mogelijk.

### ***2.b.1. Conclusie plaats in het GVS***

Ulipristal 5 mg tablet is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Op grond hiervan kan ulipristal niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of ulipristal in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

## ***2.c. Therapeutische waardebeoordeling***

### ***2.c.1. Beoordeling therapeutische waarde***

Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch

rapport over ulipristal (Esmya®) dat als bijlage is bijgevoegd.<sup>2</sup>

Gunstige effecten. Er kan worden gesteld dat ulipristal vergelijkbare gunstige effecten heeft als de GnRH agonist leuproreline. Vanwege de vergelijkbare gunstige effecten tussen de verschillende GnRH-agonisten die geregistreerd zijn voor preoperatieve behandeling van myomen, geldt deze conclusie op basis van indirecte vergelijking, ook voor de overige GnRH-agonisten.

Ongunstige effecten. Er zijn geen belangrijke ongunstige effecten of veiligheidsproblemen met ulipristal naar voren gekomen in de klinische studies. Ten opzichte van leuproreline treedt bij gebruik van ulipristal minder sterke suppressie van oestradiol op en de ten gevolge hiervan aan de overgang gerelateerde bijwerkingen. De langetermijn effecten, met name ten aanzien van het endometrium, zijn voor ulipristal nog niet bekend.

Ervaring. Met ulipristal is de ervaring beperkt. De ervaring met GnRH-agonisten is ruim.

Toepasbaarheid. Ulipristal en de GnRH-agonisten zijn beide breed toepasbaar. Er zijn geen belangrijke verschillen in toepasbaarheid. Ulipristal dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met ernstig nierfalen en bij patiënten met matig tot ernstig leverfalen. Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die een substraat zijn van glycoproteïne P en geneesmiddelen die een matig tot sterk CYP3A4 inducerend effect hebben wordt afgeraden.

Gebruiksgemak. Ulipristal wordt eenmaal daags oraal ingenomen. De GnRH-agonisten leuproreline en triptoreline worden als depotpreparaat maandelijks of driemaandelijks per subcutane of intramusculaire injectie door de huisarts of verpleegkundige toegediend. Gosereline wordt toegediend in de vorm van een subcutaan implantatiestaafje. Nafareline heeft als toedieningsvorm een neusspray. De toedieningsvorm van ulipristal maakt het mogelijk het gebruik op elk moment te stoppen in tegenstelling tot de toedieningsvorm van de GnRH-agonisten. Er zijn geen verschillen in gebruiksgemak tussen ulipristal en de GnRH-agonisten die bewezen klinische voordelen bieden.

### *2.c.2. Conclusie therapeutische waarde*

Ulipristal heeft een gelijke therapeutische waarde als GnRH-agonisten bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd vanwege een gelijke werkzaamheid na 13 weken behandeling op de belangrijkste uitkomstmaten: de reductie van het bloedverlies uit de baarmoeder en de afname van het myoomvolume.

## **2.d. Beoordeling doelmatigheid**

### *2.d.1. Kostenminimalisatie-analyse*

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenminimalisatieanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een beslisboom. De studieresultaten gemeten over een periode van 3 maanden zijn niet geëxtrapoleerd. In de economische evaluatie is ulipristal vergeleken met leuproreline.

### *2.d.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid*

De CG concludeert dat de doelmatigheid van ulipristal bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd voldoende onderbouwd is. Voor details wordt verwezen naar het Farmaco-economisch rapport van ulipristal, dat als bijlage is toegevoegd.<sup>3</sup>

## **2.e. Kostenconsequentieraming**

### *2.e.1. Beoordeling kostenconsequentieraming*

Deze is gebaseerd op een raming van de impact op het farmaciebudget als ulipristal (Esmya®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, de geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie. Voor details wordt verwezen naar de Kostenconsequentieraming over ulipristal (Esmya®) die als bijlage is toegevoegd.<sup>4</sup>

### *2.e.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

Rekening houdend met een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van GnRH-agonisten en een geschatte marktpenetratie van 50% binnen 3 jaar zal opname op bijlage 1B van het GVS van ulipristal (Esmya®) als preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd kostenneutraal zijn voor het farmaciebudget in jaar 3. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met ulipristal en de verwachte marktpenetratie.

### 3. Conclusie

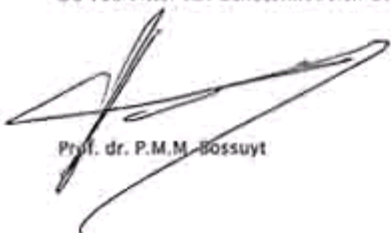
Het geneesmiddel ulipristal 5 mg (Esmya®) kan niet geclusterd worden met andere geneesmiddelen in het GVS en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Ulipristal heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met GnRH-agonisten. Opname van ulipristal zal kostenneutraal zijn. De doelmatigheid van het geneesmiddel is voldoende onderbouwd.

### 4. Literatuur

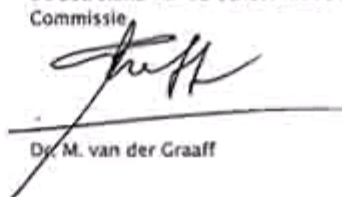
1. E. Stekkinger, P.J.Q. van der Linden. Levonorgestrelhoudend IUD voor de behandeling van endometriose.
2. Farmacotherapeutisch rapport ulipristal (Esmya®)
3. Farmaco-economisch rapport ulipristal (Esmya®)
4. Kostenconsequentieraming ulipristal (Esmya®)

De Voorzitter van Geneesmiddelen Commissie



Prof. dr. P.M.M. Bossuyt

De Secretaris van de Geneesmiddelen  
Commissie



Dr. M. van der Graaff



## Farmaco Economisch rapport voor ulipristal (Esmya®) bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

### Samenvatting

De Commissie Geneesmiddelen heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ulipristal (Esmya®). Hier volgt een overzicht van de door de aanvrager geleverde gegevens. In de eindconclusie staan de bevindingen van de Commissie Geneesmiddelen.

<b>Economische evaluatie</b>	De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenminimalisatieanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een beslisboom. De studieresultaten gemeten over een periode van 3 maanden zijn niet geëxtrapolerd.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	In de economische evaluatie is ulipristal vergeleken met leuproreline.
<b>Aannames</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Alle patiënten die met leuproreline worden behandeld krijgen dit bij de huisarts toegediend (base-case)</li><li>- Bezoek aan de huisarts voor diagnose en de voorschrijfkosten zijn voor beide behandelingen gelijk</li><li>- De toediening van leuproreline leidt niet tot productiviteitsverliezen</li><li>- De behandeling met ulipristal of leuproreline stopt na 3 maanden of 12 weken</li><li>- Als een GnRH-agonist door een verpleegkundige van de thuiszorg wordt toegediend neemt dat 15 minuten in beslag</li></ul>
<b>Effecten</b>	Niet van toepassing.
<b>Kosten</b>	In de base case berekening zijn directe medische kosten en directe niet-medische kosten meegenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen € 442,86. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €-11,18 ten opzichte van de kosten bij leuproreline.
<b>Doelmatigheid</b>	De aanvrager rapporteert dat behandeling met ulipristal in vergelijking met leuproreline kostenbesparend is.
<b>Eindconclusie</b>	<p>De aanvrager claimt dat behandeling met ulipristal een kostenbesparende interventie is voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.</p> <p>De CG concludeert dat de doelmatigheid van ulipristal bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd voldoende onderbouwd is.</p>

### Inleiding

Ulipristal is geïndiceerd voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Myomen in de baarmoeder zijn hormoongevoelige benigne tumoren. Ze kunnen worden gevonden op verschillende plekken in de baarmoeder en de oorzaak is nog niet bekend. Ongeveer 50% van de myomen zijn asymptomatisch en worden alleen gevonden tijdens een medisch onderzoek. De overige 50% van de myomen zijn symptomatisch maar de symptomen kunnen sterk variëren. De diagnose hangt af van de grootte en de locatie van de myomen. De meest voorkomende symptomen zijn menstratiepijn en abnormaal bloedverlies dat weer kan lijden tot anemie. Minder vaak voorkomende symptomen zijn onvruchtbaarheid, ernstige buikpijn, pijn en/of bloedingen bij het vrijen en pijn bij het urineren. Vrouwen met myomen die hiervoor een operatieve behandeling krijgen betreffen een categorie patiënten met de meest ernstige klachten waarbij medicamenteuze behandeling niet voldoende verlichting bood.

De aanvrager heeft een aanvraag gedaan voor opname op bijlage 1B vanwege een verschil in indicatiegebied en een verschil in toedieningweg in vergelijking met de huidige standaardbehandeling. Ulipristal heeft volgens de aanvrager een gelijke therapeutische waarde vanwege een gelijke werkzaamheid als de huidige standaardbehandeling met een GnRH-agonist op de belangrijkste uitkomstmaten. De aanvrager heeft een economische evaluatie opgesteld voor ulipristal bij patiënten met matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

## **Uitgangspunten beoordeling**

### ***Keuze vergelijkende behandeling***

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De vergelijkende behandeling in de economische evaluatie dient overeen te komen met de behandeling ten opzichte waarvan de CG een therapeutische gelijke waarde heeft vastgesteld.

**Beschrijving:** De aanvrager heeft in de economische evaluatie ulipristal vergeleken met leuproreline. De CG heeft in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat ulipristal een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van GnRH-agonisten. In de richtlijnen van de NVOG staat dat de behandeling met GnRH-agonisten is aanbevolen voor patiënten waarbij een operatieve behandeling vanwege hun myomen staat gepland. In Nederland is de meest voorgeschreven GnRH-agonist voor de preoperatieve behandeling van myomen leuproreline 3,75 mg (Lucrin®). Ulipristal en leuproreline zijn in een direct vergelijkende studie met elkaar vergeleken. In een scenarioanalyse wordt ulipristal vergeleken met alle beschikbare GnRH-agonisten. Deze mix is gebaseerd op de expert opinie van een panel van Nederlandse gynaecologen.

**Conclusie:** De CG kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

### ***Studiepopulatie***

De gemodelleerde populatie is gebaseerd op de PEARL II studie. In de PEARL II studie bestond de studiepopulatie uit premenopauzale vrouwen (tussen de 18 en 50 jaar) met symptomatische myomen, excessief bloedverlies (PBAC > 100) bij wie een operatieve verwijdering van de myomen geïndiceerd was.

De inclusiecriteria waren:

- Tenminste een myoom in de baarmoeder met een diameter van 3 cm of groter en geen myomen met een diameter groter dan 10 cm.
- Zware baarmoederlijke bloedingen als gevolg van myomen (baseline PBAC score >100)
- Body Mass Index (BMI) tussen de 18 en 40

De exclusiecriteria waren:

- Eerdere chirurgische ingrepen aan de baarmoeder
- Historie van kanker van de baarmoeder, baarmoederhalskanker, eierstokken of borsten
- Historie van atypische hyperplasie van het endometrium of adenocarcinoma
- Eerdere behandeling met een selectieve progesteron receptor modulator of GnRH-agonist

**Conclusie:** De CG kan zich vinden in de gekozen studiepopulatie.

### ***Studieperspectief***

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.<sup>1,2</sup>

**Beschrijving:** De aanvrager geeft aan dat voor het berekenen van de kosten gebruik is gemaakt van het maatschappelijk perspectief. De indirecte kosten vanwege productiviteitsverliezen als gevolg van het krijgen van een behandeling zijn meegenomen in de base case analyse naast de directe medische en directe niet-medische kosten.

Conclusie: De CG kan zich vinden in het gekozen perspectief.

### **Analyse periode**

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: De analyseperiode is 3 maanden aangezien de behandelingsduur voor beide medicijnen voor deze indicatie volgens de aanvrager 3 maanden is. In een scenarioanalyse is er ook gekeken naar een behandelperiode voor leuproreline van 4 maanden.

Discussie: De cycluslengte en behandelduur sluiten goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. Echter de CG wil graag ook een scenarioanalyse zien waarin er is gekeken naar een behandelperiode van 6 maanden, hetgeen de maximale behandelduur met leuproreline is.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

### **Modellering**

De aanvrager heeft gebruik gemaakt van een beslisboom om de kosten en effecten over de langere termijn te voorspellen.

Beschrijving: De aanvrager heeft in de analyse alleen de kosten van behandeling meegenomen en geen effecten. Daarom is voor deze analyse geen model gebouwd, maar ter illustratie een beslisboom toegevoegd.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de keuze voor modellering.

## **Methoden**

### **Analyse techniek**

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke therapeutische waarde met een ander middel volstaat ook een kostenminimalisatieanalyse (KMA).

Beschrijving: In de economische evaluatie is er gebruik gemaakt van een kostenminimalisatieanalyse om de doelmatigheid van behandeling met ulipristal aan te kunnen tonen. Ulipristal is niet-inferieur gebleken ten opzichte van leuproreline op de belangrijkste uitkomstmaten. Daarnaast verwacht de aanvrager dat ulipristal even duur of goedkoper is dan de huidige standaardbehandeling.

Discussie & Conclusie: De CG kan zich vinden in de gekozen analysetechniek. Echter de voorkeur gaat uit naar een kosteneffectiviteitsanalyse of een kostenutiliteitsanalyse.

### **Effectparameters**

Bij een KMA niet van toepassing

### **Kosten**

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft medicatiekosten (kosten van GnRH-agonisten, kosten van ulipristal), kosten geassocieerd met de toediening van leuproreline (huisartsenbezoek, bezoek aan polikliniek en thuiszorg) en directe niet-medische kosten (reiskosten van en naar plek van toediening en parkeerkosten) meegenomen in de berekening. Vanwege het geringe verzuim zijn de indirecte kosten (verzuim vanwege toediening van GnRH-agonisten/ leuproreline) alleen meegenomen in de gevoeligheidsanalyse

Het bezoek aan de huisarts voor de diagnose en monitoring en de kosten van het voorschrijven van de medicatie zijn volgens de aanvrager hetzelfde voor beide medicijnen en zijn daarom niet expliciet meegenomen in de KMA.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2012 met behulp van de Consumer Price Index. Het gaat hierbij om de Consumer Price Index van het CBS voor het

jaar 2012.<sup>3</sup> Tabel 1 geeft een overzicht van de kostencategorieën en de bijbehorende bronnen. De medicatiekosten voor ulipristal zijn gegeven door de fabrikant. Leuproreline kan worden toegediend door de huisarts of door een verpleegkundige bij een polikliniek bezoek. In de base-case analyse wordt uitgegaan dat de toediening door de huisarts wordt gedaan. Daarnaast werden de directe niet-medische meegenomen die het gevolg zijn van de toediening van leuproreline. Daarbij is er aangenomen dat de afstand tot een huisarts 1,1 kilometer is en tot een ziekenhuis 7 kilometer. Hierbij is uitgegaan van de beschrijving in de Handleiding voor Kostenonderzoek<sup>1</sup>. In de univariate gevoeligheidsanalyse worden ook de indirecte kosten (productiviteitsverliezen) als gevolg van de toediening van leuproreline meegenomen. Daarbij is er de aanname gedaan dat de productiviteitsverliezen gelijk zijn als de productiviteitsverliezen als gevolg van het krijgen van een griepvrij. Die productiviteitsverliezen zijn eerder vastgesteld op 1 uur per keer<sup>4</sup>. Het is echter niet duidelijk op welke manier de productiviteitskosten per uur zijn berekend, omdat het gebruikte getal niet overeenkomt met de kosten zoals aangegeven in de Handleiding voor Kostenonderzoek<sup>1</sup>. In de univariate sensitiviteitsanalyse is er gekeken naar een mix van zorgverleners die de GnRH-agonisten toedient. Een van de GnRH-agonisten kan ook worden toegediend door een verpleegkundige van de thuiszorg, waarbij werd aangenomen dat dit bezoek 15 minuten duurde. Het is echter onlogisch dat de injecties worden toegediend door een verpleegkundige van de thuiszorg, vanwege de kosten en tijd die nodig zijn voor de intake en de daarbij behorende papierwinkel.

Tabel 1: Identificatie en waardering van kosten

Identificatie (items)	kosten (in 2012 €)	Bron
Medicatie per maand		
- Ulipristal 5 mg	147,62 (5,272 per stuk)	Fabrikant
- Leuproreline 3,75 mg	117,96	Medicijnkosten.nl <sup>5</sup>
- Goserelin 3,6 mg	113,96	Medicijnkosten.nl <sup>5</sup>
- Triptorelin 3,75 mg	123,02	Medicijnkosten.nl <sup>5</sup>
- Leuproreline (depot) 11,25 mg	280,23	Medicijnkosten.nl <sup>5</sup>
Kosten		
- Bezoek aan huisarts	29,73	Handleiding voor kostenonderzoek 2010 <sup>1</sup>
- Verpleegkundige bij polikliniek bezoek	19,33	Handleiding voor kostenonderzoek 2010 <sup>1</sup>
- Verpleegkundige thuiszorg	17,26	Handleiding voor kostenonderzoek 2010 <sup>1</sup>
Overige kosten (per item)		
- Reiskosten (1 km)	0,21	Handleiding voor kostenonderzoek 2010 <sup>1</sup>
- Parkeren	3,19	Handleiding voor kostenonderzoek 2010 <sup>1</sup>
- Uur werkverzuim	29,73	Handleiding voor kostenonderzoek 2010 <sup>1</sup>

De kosten van ulipristal bedragen €442,86 per jaar inclusief BTW.

Discussie: De gebruikte kostengegevens zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

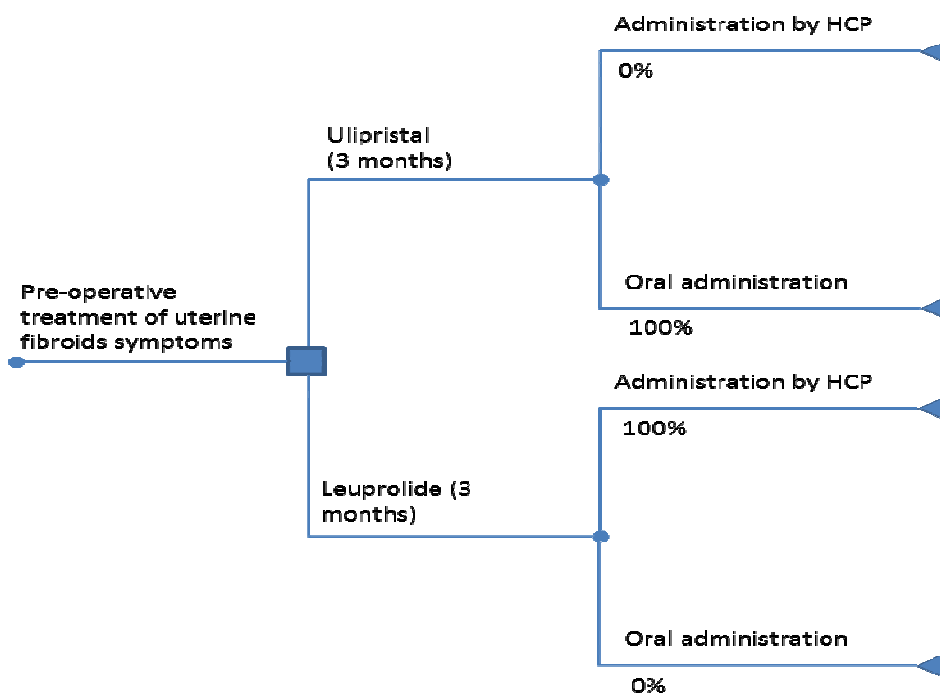
Conclusie: De CG kan zich vinden in de gehanteerde kosten.

### **Methode modellering**

Beschrijving: De aanvrager heeft gebruik gemaakt van een beslisboom. De kostenminimalisatie-analyse is uitgevoerd in Excel. De tijdshorizon van het model is 3 maanden. De patiënten komen de beslisboom in als ze beginnen met de preoperatieve behandeling van de matige tot ernstige symptomen. In de beslisboom zijn geen transitiekansen meegenomen

### **Modelstructuur**

In figuur 1 is de structuur van de beslisboom weergegeven.



**Figuur 1: Beslisboom voor ulipristal bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.**

Conclusie: De CG kan zich vinden in de in de methode van modellering.

**Aannames**

Tabel 2: Overzicht van gedane aannames
1. Alle patiënten die met leuproreline worden behandeld krijgen dit bij de huisarts toegediend (base-case)
2. Bezoek aan de huisarts voor diagnose en de voorschrijfkosten zijn voor beide behandelingen gelijk
3. De toediening van leuproreline leidt niet tot productiviteitsverliezen
4. De behandeling met ulipristal of leuproreline stopt na 3 maanden
5. Als een GnRH-agonist door een verpleegkundige van de thuiszorg wordt toegediend neemt dat 15 minuten in beslag

Conclusie: De CG kan zich vinden in de aannames.

**Gevoeligheidsanalyse**

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyses wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

**Deterministische univariate gevoeligheidsanalyse**

In univariate gevoeligheidsanalyses is de invloed van de volgende parameters onderzocht:

- duur van de behandeling: ulipristal is geregistreerd voor een behandelduur van 3 maanden, echter leuproreline kan voor een periode van maximaal 6 maanden worden toegediend. Het expertpanel gaf aan dat de behandeling soms 4 maanden duurt in plaats van 3 maanden. Van de negen experts gaven er acht aan dat de gemiddelde behandelduur met een GnRH-agonist 3 maanden is. De negende expert gaf aan dat dit 4 maanden is. Daarom is er in de sensitiviteitsanalyse gekeken naar een behandelduur met leuproreline van 4 maanden in plaats van 3 maanden en naar de maximale behandelduur van 6 maanden. Volgens de door de aanvrager geraadpleegde experts heeft een langere behandelduur geen voordeel voor de

patiënt, maar verlengt het alleen maar de periode waarin de patiënt last heeft van de bijwerkingen.

- verdeling wijze van toediening leuproreline: de waarschijnlijkheid dat leuproreline wordt toegediend door de huisarts of door een verpleegkundige bij een poliklinisch bezoek is gebaseerd op expert opinie. Aangezien kan worden verwacht dat dit een invloedrijke parameter is, is er een sensitiviteitsanalyse gedaan met behulp van de specifieke schattingen van het expertpanel.
- meenemen indirecte kosten: in de base case analyse zijn de indirecte kosten niet meegenomen. Het gevolg was dat alleen directe kosten werden meegenomen, maar in de gevoeligheidsanalyse zijn wel indirecte kosten meegenomen. Hierbij is er van uitgegaan dat deze productiviteitsverliezen bij alle patiënten optreden.

Tabel 3 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

<b>Tabel 3: parameters en kansverdelingen in de univariate gevoeligheidsanalyse</b>			
<i>Parameter</i>	<i>Base case analyse</i>	<i>Minimale waarde- maximale waarde</i>	<i>Bron</i>
Behandelduur	3 maanden	3 maanden – 4 maanden – 6 maanden	Expert opinie
Verdeling van toediening leuproreline door huisarts/verpleegkundige	100% huisarts/0% verpleegkundige	100% huisarts/0% verpleegkundige – 70% huisarts/ 30% verpleegkundige	Expert opinie
Indirecte kosten	Indirecte kosten niet geïncludeerd	Indirecte kosten niet geïncludeerd – indirecte kosten geïncludeerd	

#### *Scenario analyse*

In scenarioanalyses is de invloed van de volgende modelaannname onderzocht.

- Combinatie/mix van GnRH-agonisten als vergelijkende behandeling: Leuproreline is de meest voorgeschreven GnRH-agonist voor de behandeling van myomen. Echter er zijn ook andere GnRH-agonisten die soms worden voorgeschreven. In een scenarioanalyse wordt ulipristal vergeleken met een mix van alle GnRH-agonisten. Om de verdeling van de GnRH-agonisten te identificeren is er gekeken naar de inschatting van het expert panel, waarbij er is uitgegaan van een gelijke effectiviteit van de middelen.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyse.

## **Uitkomsten**

### ***Effecten***

Niet van toepassing

### ***Kosten***

In tabel 4 staat een overzicht van de totale en incrementele kosten. De behandeling met ulipristal resulteert afhankelijk van de gebruikte kostprijs van ulipristal in een besparing van €11,18 per patiënt. Dit hangt samen met de prijs van ulipristal per dag van €5,272 per dag (opgave fabrikant) met een behandelduur van 3 maanden of 12 weken.

<b>Tabel 4: Gemiddelde totale kosten per patiënt, in Euro's voor een analyseperiode van 3 maanden of 12 weken</b>	
Ulipristal	€ 442,86
Leuproreline	€ 454,04
<b>Incrementeel</b>	<b>€ -11,18</b>

### **Incrementele Kosten-Utiliteitsteitsratio (IKUR)**

Niet van toepassing

### **Gevoeligheidsanalyse**

In Tabel 5 worden de uitkomsten van de gevoeligheidsanalyses gepresenteerd.

<b>Gevoeligheidsanalyse</b>	<b>Incrementele kosten per patiënt</b>
Behandelduur leuproreline 4 maanden	€-162,52
Behandelduur leuproreline 6 maanden	€-465,21
Toediening van leuproreline	€-4,07
Inclusief indirecte kosten	€-100,37
Mix van GnRH-agonisten	€-0,51

### **Overwegingen en conclusie**

De aanvrager claimt dat behandeling met ulipristal een kostenbesparende interventie is voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

De CG concludeert dat de doelmatigheid van ulipristal bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen in de baarmoeder bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd voldoende onderbouwd is.

*Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 25 maart 2013*

### **Literatuur**

1. L. Hakkaart- van Roijen, S.S. Tan, C.A.M. Bouwmans Handleiding voor Kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. iMTA/CVZ 2010;
2. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; evaluatie en actualisatie CVZ 2005
3. Consumer Price Index. Statline CBS
4. Hak E, van Loon S, Buskens E, van Essen GA, de Bakker D, Tacken MAJB, et al. Design of the Dutch prevention of influenza, surveillance and management (PRISMA) study. Vaccine 2003; 21(15): 1719-24.
5. Dutch Health Care Insurance Board (CVZ). www.medicijnkosten.nl. 29/01/2013.