



Rekomendacja nr 7/2014

z dnia 13 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ganireliksu w omawianym wskazaniu [REDACTED]

Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.”

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca przedłożył wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orgalutran (ganireliks), 0,25 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990880911 we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. [REDACTED]



Problem zdrowotny

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) wskazują, że u około 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy. Inne źródła szacują, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce według szacunków Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do 1 mln par) wymaga leczenia.

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U około 20–30% par współlistniają oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią średnio 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 roku życia, by około 45 roku życia zaniknąć całkowicie. Natomiast czynniki męskie stanowią średnio 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne. W ok. 15% przypadków nie udaje się ustalić czynnika ograniczającego płodność, co określa się mianem niepłodności idiopatycznej.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- a) bezwzględną, występującą w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- b) ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadku ich niepowodzenia także technik rozrodu wspomaganego medycznie.

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka lub niezdolność do donoszenia przez kobietę ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych. Zgodnie z wytycznymi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z roku 2013 wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

1. Farmakologiczne przywrócenie płodności (np. leki indukujące jajczkowanie);
2. Metody chirurgiczne (np. laparoscopia);
3. Techniki rozrodu wspomaganego (ang. *assisted reproduction techniques*, ART).

Termin „techniki rozrodu wspomaganego” obejmuje różnorodne metody terapeutyczne mające na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenia nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzwania komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy. ART obejmują:

- a) proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI)

b) zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- zapłodnienie *in vitro* (IVF);

- docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ICSI);

- mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH). Jest to metoda omijająca liczne przyczyny niepłodności lub ograniczonej płodności. Pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąż. W COH wykorzystuje się następujące grupy leków: agoniści/antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę – mające na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej i obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki oraz gonadotropiny – umożliwiające wzrost pęcherzyków jajnikowych. Są one łączone w 3 najczęściej stosowane schematy: protokół długi z agonistą gonadoliberyny (GnRH-a), protokół krótki z GnRH-a, protokół krótki z antagonistą GnRH.

W 2010 roku w Europie średni odsetek uzyskanych ciąż przypadających na transfer zarodka oszacowano na 35,5% po zastosowaniu IVF, 32,1% po ICSI, 23,8% po transferze zamrożonego zarodka oraz 45,8% po donacji komórek jajowych. Wskaźniki są wyższe wśród młodszych pacjentów (<35 roku życia).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Orgalutran zawiera substancję czynną ganireliks. Jest on antagonistą GnRH modulującym oś podwzgórze–przysadka–jajnik poprzez konkurencyjne wiązanie z receptorami GnRH przysadki mózgowej. W wyniku tego wiązania następuje szybka, głęboka i odwracalna supresja endogennych gonadotropin, bez pierwotnej stymulacji, jak w przypadku stosowania agonistów GnRH.

Alternatywna technologia medyczna



Skuteczność kliniczna

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej ganireliks we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ganireliksu przedstawiono

Skuteczność praktyczna

Bezpieczeństwo stosowania

[REDAKTION]

Według informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego leku Orgalutran, do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania ganireliksu zalicza się podrażnienia skóry w miejscu wstrzyknięcia (głównie zaczerwienienie, z obrzękiem lub bez niego). Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się ból głowy, nudności, złe samopoczucie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDAKTION]

Agencji nie stwierdziła błędów ani ograniczeń wpływających na zmianę jakościowych wniosków z analizy. [REDAKTION]

[REDAKTION]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory dla technologii wnioskowanej w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jeden dokument bezpośrednio odnoszący się do stosowania ganireliksu w rozpatrywanym wskazaniu, z francuskiego biuletynu Prescrire 2002, gdzie stwierdzono, że w oparciu o dostępne dane, obowiązującymi schematami leczenia powinny być substancje z grupy analogów GnRH. Jako, że dokument pochodzi z 2002 roku, tj. sprzed publikacji wszystkich włączonych do analizy badań klinicznych (poza badaniem van Hooren 2001), nie należy opierać na nim jednoznacznych wniosków w przedmiotowym zakresie.

Odnaleziono także dwie rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji czynnej ganireliks w przedmiotowym wskazaniu (francuską Haute Autorité de Santé z 2012

oraz australijską Pharmaceutical Benefits Advisory Committee z 2009). Obie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych. Ganireliks uznawany jest za równie skuteczną technologię lekową jak jego komparatory (inni antagoniści oraz agoniści GnRH).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.10.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-19793-1/KB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 11/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Orgalutran (ganireliks) EAN 5909990880911 we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Orgalutran (ganireliks) EAN 5909990880911 we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.
2. Raport nr: AOTM-4350-25/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Analiza weryfikacyjna.