



Rekomendacja nr 124/2014

z dnia 19 maja 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fostimon (urofollitropinum); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m.+1 ml rozpuszczalnika; we wskazaniach: stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART), brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fostimon (urofollitropinum); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m.+1 ml rozpuszczalnika; we wskazaniach:

- stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART),
- brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu,

z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich gonadotropin.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają dla wnioskowanych wskazań skuteczność i bezpieczeństwo urofolitropiny, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem aktualnie nier refundowanych rekombinowanych gonadotropin.

Urofolitropina należy do grupy gonadotropin, które są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w ramach technik wspomaganego rozrodu, a także w przypadku braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników). Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają stanowiska ekspertów klinicznych oraz odnalezione francuskie rekomendacje refundacyjne zalecające finansowanie produktu leczniczego Fostimon. Dodatkowo w większości krajów europejskich, dla których udostępniono informacje, lek jest finansowany ze środków publicznych.



Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady Przejrzystości, zwraca uwagę na możliwość nadużywania refundacji 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.

Prezes przychyliła się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej zasadności wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fostimon (urolitropina); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m.+1 ml rozpuszczalnika; kod EAN: 5909991083212, we wskazaniach: brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART).

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [REDAKOWANE]. Proponowana kategoria dostępności: [REDAKOWANE]

Problem zdrowotny

Brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu

Brak owulacji to stan, w którym pęknięcie pęcherzyka jajnikowego z jednoczesnym uwolnieniem komórki jajowej nie występuje lub występuje nieregularnie. Zaburzenia owulacji (w tym jej brak) dotyczą 15-20% wszystkich niepłodnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. U przeważającej części tych pacjentek diagnozuje się zespół policystycznych jajników.

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zająć w ciążę, należy farmakologicznie indukować monoowulację, co składa się na pierwszy, podstawowy etap postępowania w leczeniu niepłodności. Przed przystąpieniem do indukcji jajczkowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika.

W zależności od przyczyny zaburzeń stosuje się następujące leczenie:

- Hiperprolaktynemia - Leki obniżające poziom prolaktyny; pulsacyjne podawanie GnRH; HMG.
- Hipogonadotropizm - Poradnictwo; pulsacyjne podawanie GnRH; HMG.
- Normogonadotropia - Dieta (w przypadku występowania nieprawidłowego wskaźnika BMI); antyestrogeny; HMG, FSH.
- Hipergonadotropizm - Brak zalecanego leczenia.

Stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART)

Niepłodność to niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. 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 wskazują, że u około 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy. Inne źródła podają, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce 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 ok. 20–30% par współistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szybkowe i immunologiczne, a także wiek kobiety – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by około 45 r.ż. zaniknąć całkowicie. Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne.

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu jej przyczyny. Wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

- farmakologiczne przywrócenie płodności (np. leki indukujące jajczkowanie);
- metody chirurgiczne (np. laparoscopia);
- techniki rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproduction Techniques*, ART).

Jednym z podstawowych elementów technik rozrodu wspomaganego jest indukcja jednoczesnego dojrzewania wielu pęcherzyków jajnikowych (kontrolowana hiperstymulacja jajników) (COH, ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*). 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 z antagonistą GnRH.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna produktu Fostimon (urofolitropina) to w wysokim stopniu oczyszczony ludzki hormon folikulotropowy (FSH), uzyskany z ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny (HMG). Główne działanie FSH polega na pobudzaniu rozwoju i dojrzewania pęcherzyków Graafa.

Wnioskowanymi i zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Fostimon są:

- brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu,
- stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART).

Alternatywna technologia medyczna



Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

Według danych pochodzących z Charakterystyki Produktu Leczniczego do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: bóle głowy, zaparcia, wzdęcia brzucha, zespół

hiperstymulacji jajników oraz ból. Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) raportowane są również: nadczynność tarczycy, zaburzenia nastroju, letarg, zawroty głowy, duszność, krwawienia z nosa, nudności, ból brzucha, niestrawność, rumień, świąd, zapalenie pęcherza moczowego, przerost piersi, ból piersi, uderzenia gorąca czy zmęczenie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było porównanie opłacalności urofolitropiny (Fostimon) do [REDAKOWANE] w populacji pacjentek poddawanych stymulacji wielopęcherzykowej w ramach technik wspomaganemu rozrodu oraz do [REDAKOWANE] w populacji kobiet z brakiem owulacji, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w horyzoncie czasowym równym

[REDAKOWANE]

Zastosowaną techniką analityczną była [REDAKOWANE].

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Obliczenia własne AOTM polegające na aktualizacji cen komparatorów (zgodnie z cenami zbytu netto zadeklarowanymi we wnioskach o objęcie refundacją przez podmioty odpowiedzialne) nie wpłynęły na zmianę wnioskowania z podstawowej AE wnioskodawcy, z wyjątkiem wyników z perspektywy wspólnej dla populacji kobiet z brakiem owulacji, które wykazały, że koszty stosowania produktu leczniczego Fostimon są [REDAKOWANE].

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 obecnej nie są dostępne żadne refundowane komparatory dla technologii wnioskowanej w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją produktu leczniczego Fostimon we wskazaniach brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników, PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART).

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w przykładowych grupach limitowych:

[Redacted]

[Redacted]. Zgodnie z analizą racjonalizacyjną wygenerowanie oszczędności nastąpi dzięki częstszemu korzystaniu przez pacjentów, w obrębie danej grupy limitowej, z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Zdaniem wnioskodawcy zmiana ta nastąpi dzięki upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o istnieniu tańszych od limitu odpowiedników leku.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych zalecających stosowanie gonadotropin ogółem (nie wyszczególniano urofolitropiny):

- w stymulacji mnogiego jajczkowania w zapłodnieniu pozaustrojowym, w tym polską wydaną przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne/Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTG 2012/PTMR 2011) i angielską National Institute for Clinical Excellence (NICE 2013),
- w przewlekłym braku jajczkowania (z PCOS), głównie po niepowodzeniu lub oporności na leczenie cytrynianem klomifenu: PTG 2012/PTMR 2011, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE 2008), NICE 2013, Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists (HKCOG 2012/2011), PCOS Australian Alliance (PCOSAA 2011), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC 2010) oraz 2 amerykańskie American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2009) i American Society for Reproductive Medicine (ASRM 2008).

Odnaleziono również francuskie rekomendacje Haute Autorité de Santé (HAS 2002-2012 r.) zalecające finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Fostimon 75 IU/2 ml i 150 IU/2 ml we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-16321-769/JM/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fostimon (urofollitropinum); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m.+1 ml rozpuszczalnika; EAN 5909991083212; we wskazaniach: stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART), brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu, 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 141/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Fostimon (urofolitropina) (kod EAN: 5909991083212) we wskazaniach: brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu; stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Fostimon (urofolitropina) (kod EAN: 5909991083212) we wskazaniach: brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu; stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART).
2. Raport nr AOTM-OT-4350-8/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Fostimon (urofolitropina) we wskazaniach: Wskazanie 1): brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet,

które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu, Wskazanie 2): stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART). Analiza weryfikacyjna.