



**Rekomendacja nr 9/2014**

**z dnia 13 stycznia 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, [REDACTED]

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.

[REDACTED]

[REDACTED]



Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwraca uwagę na duże obciążenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku we wskazaniu: brak owulacji.

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**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu Puregon (folitropina beta) we wskazaniach:

- kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu
- brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

- Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754
- Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761

### **Problem zdrowotny**

Według klinicznej 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 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.

Brak owulacji jest definiowany jako stan, w którym pęknięcie pęcherzyka jajnikowego z jednoczesnym uwolnieniem komórki jajowej nie występuje (anowulacja, amenorrhea) lub występuje nieregularnie (oligoowulacja, określona jako mniej niż 8 miesiączek/rok lub cykle dłuższe niż 35 dni) i jest określany jako jajnikowy czynnik niepłodności. Mimo tego, że zaburzenia owulacji mogą być powodowane przez szereg czynników, większość przypadków powodowana jest przez nierównowagę poziomu żeńskich hormonów płciowych. W dużej liczbie przypadków przyczyną może być zespół policystycznych jajników (PCOS). Istnieje cały zakres różnorodnych klinicznie stanów między brakiem owulacji a normalną owulacją.

Zaburzenia owulacji (w tym anowulacja oraz oligoowulacja) występują u 15-20% wszystkich niepłodnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. Szacuje się, że u około 40% nastoletnich kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego diagnozowany jest PCOS.

30% wszystkich przypadków niepłodności rozpoznawanych jest u kobiet z niewydolnością układu podwzgórzowo-przysadkowego oraz dysfunkcją podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikową. W praktyce klinicznej grupa 2. występuje znacznie częściej i sprawia większe trudności w osiągnięciu pozytywnych efektów terapeutycznych. U przeważającej części tych pacjentek diagnozuje się PCOS (60-85%). Większość z nich charakteryzuje się miesiączką o zmniejszonej częstotliwości występowania – oligoowulacja (90%), a u 30% spośród tej grupy miesiączka nie występuje (anowulacja).

### Opis wnioskowanego świadczenia

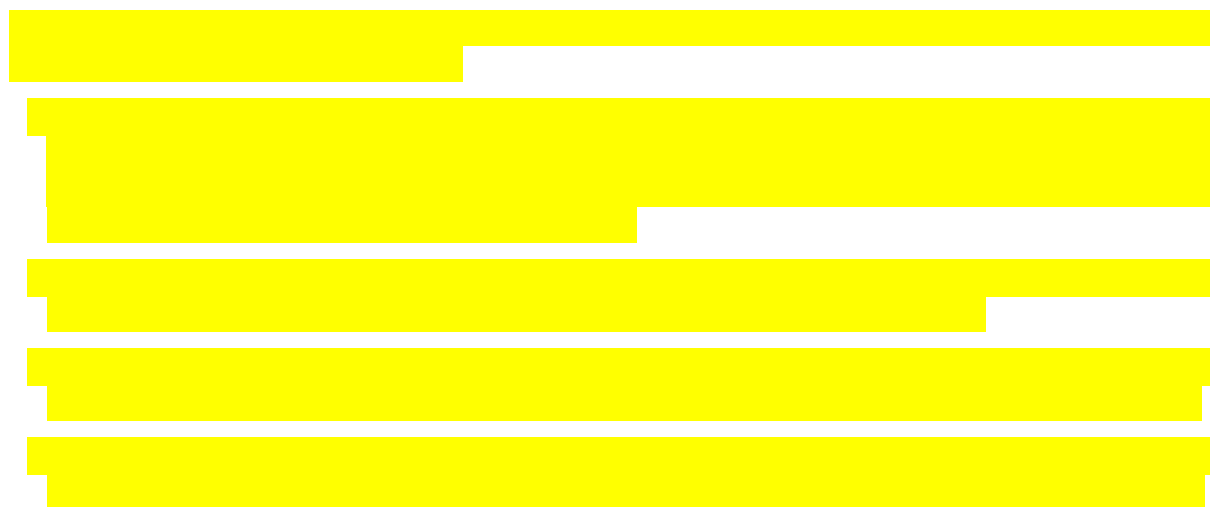
Produkt leczniczy Puregon (grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06) zawiera substancję czynną folitropinę beta, rekombinowany hormon folikulotropowy (FSH), którego pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Jest on niezbędny do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. Od stężenia FSH zależy liczba dojrzewających pęcherzyków i czas ich dojrzewania.

### Alternatywna technologia medyczna



Według oceny Agencji wnioskodawca powinien wykonać również porównanie z rekombinowaną folitropiną alfa.

### 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]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**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**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Należy podkreślić, że wyniki BIA nie obejmują kosztów dotyczących nier refundowanych komparatorów, wnioskodawca uwzględnił w analizie jedynie koszty technologii wnioskowanej.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted]

[Redacted]

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Żadna z odnalezionych rekomendacji, zarówno klinicznych jak również refundacyjnych, nie odnosiła się bezpośrednio do zastosowania folitropiny beta w kontrolowanej hiperstymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu, ani też w braku owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu. Odnalezione rekomendacje kliniczne odnoszą się jedynie do gonadotropin lub rekombinowanych gonadotropin bez wyszczególnienia na konkretne substancje.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.10.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-19792-1/KB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754 oraz Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761, 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 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Puregon (folitropina beta) EAN 5909990339754 we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Puregon (folitropina beta) EAN 5909990339761 we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Puregon (folitropina beta) EAN 5909990339754 we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Puregon (folitropina beta) EAN 5909990339761 we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu



3. Raport nr. AOTM-4350-26/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: 1) kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz 2) brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu