



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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych 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,

wskazanych w stymulacji jajczkowania u kobiet z brakiem owulacji, u których nie było pozytywnych efektów na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji jajczkowania poprzedzającej techniki rozrodu wspomaganego.

Rada zwraca uwagę na duże obciążenia budżetu NFZ i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku w przypadku braku owulacji, i proponuje

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.

Odnaleziono siedem wytycznych praktyki klinicznej. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do hiperstymulacji jajników (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) zalecają użycie gonadotropin w procesie stymulacji jajników w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu. PTG oraz PTMR w inseminacji domacicznej zalecają stosowanie gonadotropin rekombinowanych i ludzkich menopauzalnych, natomiast w zapłodnieniu pozaustrojowym zwracają uwagę na możliwość osiągnięcia większych korzyści z włączenia do terapii gonadotropin o aktywności LH. NICE twierdzi, że rodzaj zastosowanych gonadotropin nie ma wpływu na efekty leczenia.



Większość wytycznych klinicznych podkreśla, że metoda leczenia braku owulacji i związanej z tym niepłodności powinna być dobrana ze względu na przyczynę występujących zaburzeń, a także cechy osobnicze pacjentek, takie jak: wiek czy BMI. Rekomendacje dotyczące farmakologicznego leczenia braku owulacji, w tym z PCOS, po niepowodzeniu terapii cytrynianem klomifenu (CC) zalecają włączenie metforminy, która wzmacnia działanie CC lub zmianę schematu leczenia na preparaty gonadotropin. Większość z nich nie precyzuje jednak jakiego rodzaju substancje z tej grupy powinny być stosowane, z wyjątkiem PTG i PTMR, które wyszczególniają gonadotropiny rekombinowane i wysokooczyszczone moczopochodne preparaty menopauzalne w PCOS oraz gonadotropiny ludzkie menopauzalne lub kombinacje rekombinowanych gonadotropin z LH w hypogonadyzmie hypogonadotropowym.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania folitropiny beta z folitropiną alfa. Jednakże również żaden z opublikowanych przeglądów systematycznych, dotyczący rozpatrywanego wniosku, nie zawiera wyników porównania folitropiny beta z technologiami alternatywnymi – każdy przegląd kumuluje dane dla folitropiny alfa i folitropiny beta, przedstawiając je jako jedno ramię rekombinowanych preparatów hormonu folikulotropowego (rFSH) w porównaniu z komparatorami.



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.

Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako



następujących dawek i opakowań:

- 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

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754.

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 ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12. 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 miliona 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.

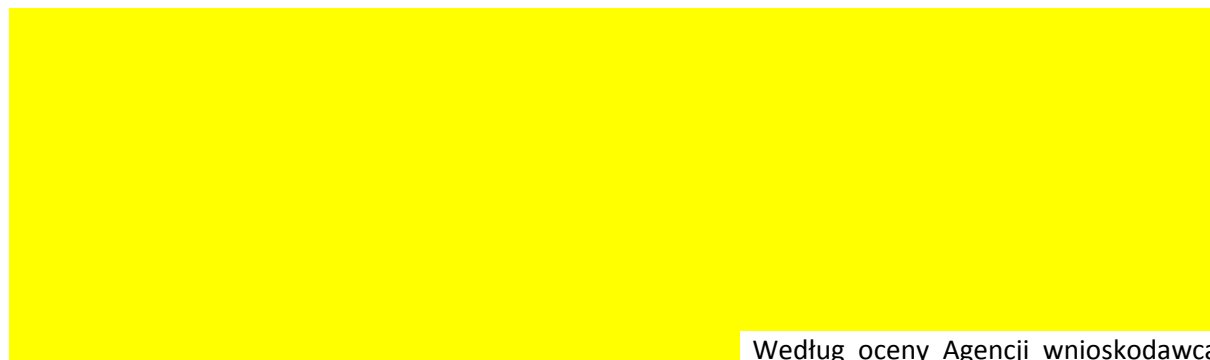
Zaburzenia owulacji (w tym an owulacja oraz oligoowulacja) występują u 15-20% wszystkich niepłodnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. Szacuje się, że u ok. 40% nastoletnich kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego diagnozowany jest PCOS.

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 wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Puregon (grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06) zawiera substancję czynną folitropinę beta, rekombinowany hormon 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.

Alternatywne technologie medyczne



Według oceny Agencji wnioskodawca

powinien wykonać również porównanie z rekombinowaną folitropiną alfa.

Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

oraz hospitalizacji z powodu zespołu nadmiernej stymulacji jajników (wyniki pojedynczego badania).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie odstępiono od szacowania populacji pacjentek z brakiem owulacji, stosujących gonadotropiny, po niepowodzeniu leczenia cytrynianem kłomifenu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada 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, Rada sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do ww. programu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-4350-26/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku 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, Warszawa styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – MSD Polska Sp.z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Sp.z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Sp.z.o.o.