



Rekomendacja nr 52/2014

z dnia 24 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily, triptorelinum, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawkę po 1 ml, we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily, triptorelinum, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawkę po 1 ml, we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (triptorelina) we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującemu (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART) z poziomem odpłatności 50%, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla antagonistów i agonistów GnRH.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka wydaje się być niewystarczający.

Triptorelina jest lekiem stosowanym w ramach technik wspomaganego rozrodu. Skuteczność i bezpieczeństwo leku są wystarczająco udokumentowane.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (triptorelinum), roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawkę po 1 ml, kod EAN: 5909990707553 wymienia wskazanie: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu



luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART).

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 miesięcy. Inne źródła szacują, 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.

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 oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 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.

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 r.ż.).

Opis wnioskowanego świadczenia

Tryptorelina (w postaci octanu) jest syntetycznym decapeptydem, analogiem naturalnego hormonu GnRH wydzielanego przez podwzgórze. Tryptorelina ma dłuższy okres działania niż naturalny GnRH i wykazuje dwufazowe działanie na poziomie podwzgórza.

Po początkowym dużym i nagłym zwiększeniu aktywności LH i FSH (ang. flare-up), aktywność krążących LH i FSH zmniejsza się z powodu desensytyzacji receptorów GnRH w przysadce mózgowej, co w konsekwencji prowadzi do wyraźnego zmniejszenia czynności gonad. Dokładny czas działania produktu Gonapeptyl Daily nie został ustalony, ale supresja przysadki mózgowej utrzymuje się przez co najmniej 6 dób po zakończeniu podawania. Po zaprzestaniu podawania produktu Gonapeptyl Daily należy spodziewać się dalszego zmniejszenia się aktywności krążącego LH. Aktywność LH powraca do wartości wyjściowej po około 2 tygodniach.

Wywołana przez Gonapeptyl Daily desensytyzacja przysadki mózgowej może zapobiegać nagłemu zwiększeniu aktywności LH a przez to także przedwczesnej owulacji i (lub) luteinizacji pęcherzyków. Przeprowadzenie desensytyzacji przysadki mózgowej za pomocą agonisty GnRH zmniejsza współczynnik anulowanych cykli i podnosi współczynnik ciąż w cyklach ART.

Alternatywna technologia medyczna



[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



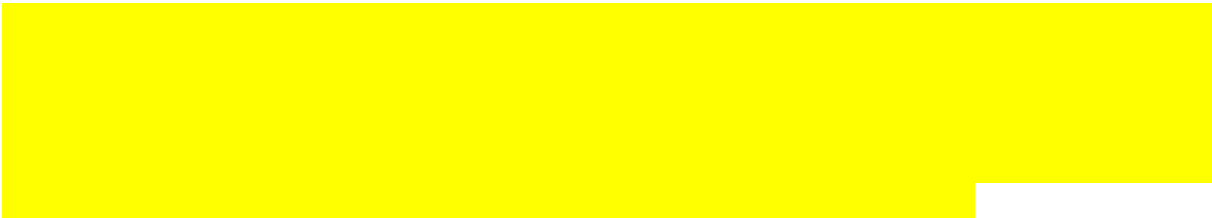
Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo stosowania



Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej, z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej, finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których

dokonyje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu

Horyzont czasowy odpowiada jednemu cyklowi stymulacji superowulacji

Uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie medyczne

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze przyjęte przez autorów analizy klinicznej wnioskodawcy założenia, przede wszystkim:

Wyniki analizy progowej wnioskodawcy:

Gdy preparat Gonapeptyl Daily jest stosowany w ramach protokołu krótkiego, a

Gdy preparat Gonapeptyl Daily jest stosowany w ramach protokołu długiego, a

Wyniki obliczeń własnych Agencji:

Wyniki analizy progowej na podstawie obliczeń własnych Agencji:

Gdy preparat Gonapeptyl Daily jest stosowany w ramach protokołu krótkiego,

Gdy preparat Gonapeptyl Daily jest stosowany w ramach protokołu długiego, a

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, ponieważ we wnioskowanym wskazaniu brak aktualnie refundowanych produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla płatnika publicznego w związku z refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART). Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Gonapeptyl Daily (tryptorelina) w dobowej dawce 0,1 mg.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na szacunkach Ministerstwa Zdrowia przeprowadzonych na potrzeby wdrożenia „Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na poziomie

Wyniki analizy wnioskodawcy:

[Redacted]

Obliczenia własne Agencji:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

[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

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się wprost do stosowania produktu Gonapeptyl Daily w rozpatrywanym wskazaniu. Jedynie rekomendacja Prescrire z 2001 r. wymienia ogólnie tryptorelinę jako jeden z analogów GnRH, które mogą być stosowane w stymulacji superowulacji celem uniknięcia przedwczesnego wzrostu stężenia LH.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania produktu Gonapeptyl Daily w rozpatrywanym wskazaniu. Produkt ten został zarekomendowany do finansowania przez HAS, SMC oraz GMMMG, ale we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono ogólnie pięć dokumentów (polski, europejski, brytyjski, francuski oraz amerykański) zawierających wytyczne kliniczne odnośnie kontrolowanej stymulacji jajników, spośród których bezpośrednio do problemu przedwczesnego wzrostu stężenia LH odnoszą się dwa (NICE 2013, Prescrire 2001). Większość rekomendacji podkreśla brak jednoznacznych dowodów naukowych na wyższość któregośkolwiek z protokołów stosowanych w stymulacji hiperowulacji, przy czym NICE (którego wytyczne oparte są na bardziej aktualnych danych) zaleca na równi leczenie oparte na agonistach jak i antogonistach GnRH. Rekomendacje sugerują natomiast, że w przypadku stosowania schematów opartych na agonistach należy używać długiego protokołu leczenia (NICE 2013, Prescrire 2001). Rekomendacje polskie (PTG 2012) tym niemniej wskazują, że w grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistą (lub protokołu z antagonistą) niż protokołu długiego. Ogólnie, wybór schematu leczenia należy oprzeć na indywidualnych cechach pacjentki. Dwie rekomendacje dodatkowo zwracają uwagę na potrzebę dostosowania rodzaju leczenia do źródła zaburzeń płodności (ESHRE 2008, NICE 2013).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.12.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20123-1/KWA/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Gonapeptyl Daily, triptorelinum, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawek po 1 ml, EAN 5909990707553, we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik 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 55/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Gonapeptyl Daily, EAN: 5909990707553, we wskazaniu dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Gonapeptyl Daily, EAN: 5909990707553, we wskazaniu dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART).
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART). Analiza weryfikacyjna: Nr: AOTM-4350-32/2013.