



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)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) 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. Rada Przejrzystości uznaje proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.

Uzasadnienie

Tryptorelina jest lekiem powszechnie stosowanym w ramach technik wspomaganego rozrodu. Skuteczność i bezpieczeństwo leku są wystarczająco udokumentowane. Zalecany jest w tzw. długich protokołach stymulacji jajczkowania.

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (triptorelinum), roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawek po 1 ml, kod 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), wpłynął do AOTM dnia 13 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20123-1/KWA/13 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

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 zakończonych żywym urodzeniem.

Ocena 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 współlistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 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 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 kobiety ciąży zakończonych 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 wnioskowanej technologii medycznej

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.

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[REDACTED]

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Bezpieczeństwo stosowania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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.

Wyniki analizy wnioskodawcy

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

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki analizy progowej wnioskodawcy

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu krótkiego [Redacted text]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego [Redacted text]

Proponowana cena zbytu netto opakowania preparatu Gonapeptyl Daily wynosi [Redacted text]

Wyniki na podstawie obliczeń własnych Agencji

[Redacted text]

Wyniki analizy progowej na podstawie obliczeń własnych Agencji

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu **krótkiego** [Redacted text]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wnioskodawcy

Obliczenia własne Agencji

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 antagonistach 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).

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.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

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-4350-32/2013, 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), luty 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 – Ferring GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedstawiciela Ferring GmbH 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: Ferring GmbH.