



## Rekomendacja nr 141/2014

z dnia 2 czerwca 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gonal-f 300 j.m./0,5 ml (folitropinum alfa) - 22 mcg/0,5ml - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz oraz Gonal-f 450 j.m./0,75 ml (folitropinum alfa) – 33 mcg/0,75 - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz; we wskazaniach: brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego; w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Gonal-f 300 j.m./0,5 ml (folitropinum alfa) - 22 mcg/0,5ml - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz oraz Gonal-f 450 j.m./0,75 ml (folitropinum alfa) – 33 mcg/0,75 - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz; we wskazaniach:

- brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu,
- stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego,
- w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.

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 folitropiny alfa, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem technologii alternatywnych.

Folitropina alfa należy do grupy gonadotropin, które są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych (w tym w ramach technik rozrodu wspomaganego), 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 Gonal-f. Dodatkowo w większości krajów europejskich, dla których otrzymano informacje od wnioskodawcy, lek jest finansowany ze środków publicznych.

Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady Przejrzystości wyrażone w stanowiskach 139/2014 i 140/2014 wydanych dla innych prezentacji wnioskowanego leku, 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 przychylił 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:

- Gonal-f (folitropina alfa) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 300 j.m. (IU)/0,5 ml (22 mcg/0,5 ml), kod EAN: 5909990007257,
- Gonal-f (folitropina alfa) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 450 j.m. (IU)/0,75 ml (33 mcg/0,75 ml), kod EAN: 5909990007264,

we wskazaniach:

- brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu,
- stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego,
- w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości [redacted]

[redacted]. Proponowana kategoria dostępności: [redacted]

## 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 niepełnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. U przeważającej części tych pacjentek diagnozuje się zespół policystycznych jajników. Według ekspertów klinicznych anowulacja po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu może dotyczyć 4-20 tys. kobiet.

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 zajęcia 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. Natomiast eksperci kliniczni szacują, że około 14-15 tys. par wymaga leczenia metodami ART.

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.

#### Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym

Hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH) spowodowany jest brakiem wydzielania gonadotropin (niskie stężenie FSH, LH) na skutek uszkodzenia lub zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-przysadkowej. Jego częstość nie została dokładnie określona, jednak szacuje się, że idiopatyczna postać HH u kobiet jest rozpoznawane 2-5 razy rzadziej niż u mężczyzn. Zgodnie z opiniami eksperckimi może występować u 100 – 1 200 kobiet.

Większość przypadków HH ma charakter nabyty i jest spowodowana różnymi procesami patologicznymi zaburzającymi wydzielanie GnRH z podwzgórza. HH może także wystąpić jako składowa różnych zespołów wrodzonych. Następstwami HH może być: opóźnienie dojrzewania płciowego i ew. problemy emocjonalne (niskie poczucie własnej wartości), wczesna menopauza, niepłodność, niska gęstość kości, zaburzenia seksualne (niskie libido).

U pacjentek chcących zajść w ciążę jajczkowanie należy indukować farmakologicznie, podając: pulsacyjnie GnRH oraz gonadotropiny.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancja czynna produktu Gonal-f to folitropina alfa. Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Wnioskowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Gonal-f są:

- brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu,
- stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego,
- w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.

Inne zarejestrowane wskazania dla produktu Gonal-f to: Produkt Gonal-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca w analizach jako komparatory dla folitropiny alfa wybrał: [ ] w populacji kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (w ramach schematów stosowanych z analogami GnRH) oraz kobiet z brakiem jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz [ ] w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH. Komparatory dobrano prawidłowo. Odzwierciedlają one aktualną praktykę kliniczną.





Pacjentki poddane stymulacji owulacji w związku z niedoborem LH i FSH w ramach technik rozrodu wspomaganego



**Skuteczność praktyczna**

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

**Bezpieczeństwo stosowania**

Pacjentki z brakiem owulacji po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu



Pacjentki poddane stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego

Pomiędzy folitropiną alfa w porównaniu do [redacted] nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w ryzyku: zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu w miednicy, bólu głowy, bólu po zabiegu, nudności i wzdęć. W badaniach nie oceniono bezpieczeństwa stosowania folitropiny alfa w porównaniu do [redacted]

Pacjentki poddane stymulacji owulacji w związku z niedoborem LH i FSH w ramach technik rozrodu wspomaganego

Pomiędzy folitropiną alfa podawaną z lutropiną alfa w porównaniu do [redacted] nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Według danych pochodzących z Charakterystyki Produktu Leczniczego, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) po podaniu produktu leczniczego Gonal-f należą: ból głowy, torbiele jajników oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i/lub podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia). Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zgłaszano: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka, łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji), trądzik, ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego, zwiększenie masy ciała.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[redacted]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów efektywności folitropiny alfa (Gonal-f) stosowanej we wnioskowanych wskazaniach. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]



[REDAKTION]

**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 danych wskazaniach.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Gonal-f (folitropina alfa) w ramach wykazu leków refundowanych.

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[REDAKTION]

## 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 obu prezentacji produktu leczniczego Gonal-f we wnioskowanych wskazaniach.

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

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

- 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 kломifenu: 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),
- w hypogonadyzmie hypogonadotropowym w leczeniu razem z LH: PTG 2012/PTMR 2011, NICE 2013, HKCOG 2012/2011, ASRM 2008.

Odnaleziono również francuskie rekomendacje Haute Autorité de Santé (HAS) wydane w latach 2004-2009 zalecające finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Gonal-f 300 UI i 450 UI, roztwór do wstrzykiwań, we wszystkich trzech wnioskowanych wskazaniach.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20367-11/SM/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gonal-f 300 j.m./0,5 ml (folitropinum alfa) - 22 mcg/0,5ml - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz; EAN 5909990007257; Gonal-f 450 j.m./0,75 ml (folitropinum alfa) - 33 mcg/0,75 - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz; EAN 5909990007264, 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 166/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f (folitropina alfa) (kod EAN: 5909990007257) we wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego, w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 167/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f (folitropina alfa) (kod EAN: 5909990007264) we wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego, w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f (folitropina alfa) (kod EAN: 5909990007257) we wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego, w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f (folitropina alfa) (kod EAN: 5909990007264) we wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego, w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.
3. Raport nr AOTM-OT-4350-13/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Gonal-f (folitropina alfa) 300 IU i 450 IU we wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego, w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH. Analiza weryfikacyjna.