



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 126/2017 z dnia 15 maja 2017 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Progesteronum	Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990569380	Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991076207	
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991103231	

Uzasadnienie

Za poród przedwczesny (PTB) uznaje się poród, który następuje po 22., a przed 37. tygodniem ciąży. Jest on przyczyną ok. 70% zgonów noworodków nieobarzonych wadami wrodzonymi. Na podstawie danych z GUS w 2015 roku 26 609 noworodków urodziło się w okresie pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży, co stanowiło 7,2% wszystkich porodów.

Oprócz progesteronu podawanego dopochwowo wg odnalezionych wytycznych we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stosowane są: leki tokolityczne, szew okrężny szyjki, kortykosteroidy oraz siarczan magnezu.

We wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym – substancja czynna progesteronum była oceniana w Agencji w maju 2015 r, otrzymała pozytywną opinię Rady. Po roku 2015 ukazało się 8 rekomendacji dotyczących profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym (SMFM 2017, CNGOF 2016, FIGO 2016, Orzechowski 2016, RANZCOG 2016, AHRQ 2015, NICE 2015 i WHO 2015). Wytyczne SMFM 2017, CNGOF 2016, FIGO 2016, RANZCOG 2016, NICE 2015 i WHO 2015 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu



eksperckiego; wytyczne AHRQ 2015 powołują się na zalecenia NICE 2015 (stanowią ich streszczenie), natomiast wytyczne Orzechowski 2016 zostały opracowane na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego. Wytyczne SMFM 2017 i Orzechowski 2016 zalecają stosowanie u kobiet w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym z porodem przedwczesnym w wywiadzie 17-hydroksyprogesteronu /17-OHPC/, natomiast w populacji kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym, ale bez wcześniejszych przypadków porodu przedwczesnego, sugerują stosowanie progesteronu p.v. Wg wytycznych CNGOF 2016 jedyną populacją, w której zaleca się leczenie progesteronem p.v., są kobiety w ciąży bez historii porodu przedwczesnego, które mają długość szyjki macicy mniejszą niż 20mm. Zalecenia FIGO 2016 wskazują na wykorzystanie dopochwowego USG w badaniu długości szyjki macicy oraz stosowanie progesteronu dopochwowo w profilaktyce porodu przedwczesnego. Wytyczne RANZCOG 2016, NICE 2015 oraz AHRQ 2015 pozytywnie odnoszą się do zastosowania progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, natomiast wytyczne WHO 2015 nie rekomendują stosowania leków tokolitycznych w związku z porodem przedwczesnym w celu poprawy punktów końcowych dotyczących noworodków.

W uprzednim raporcie Agencji odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) z 2014 i 2015 r., rekomendacje: belgijską KCE z 2014 r., amerykańską AHRQ z 2012 r. oraz kanadyjską SOGC z 2008 r.

Analitycy przygotowali opracowanie 8 wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanalizy, przeglądy systematyczne), które ukazały się po roku 2015 w tym:

- 2 przeglądy porównujące progesteron, szew szyjkowy i pessarium szyjkowe odpowiednio u kobiet w ciąży jedнопłodowej (Jarde 2017 a) i bliźniaczej (Jarde 2017 b) w prewencji porodu przedwczesnego; Ostatecznie, w wyniku przeglądu i metaanalizy sieciowej wymienieni autorzy stwierdzili, że progesteron (w szczególności progesteron naturalny) wydaje się być skuteczniejszą interwencją w porównaniu z pessarium szyjkowym i szwem okrężnym u kobiet w ciąży jedнопłodowej z ryzykiem PTB, w szczególności u kobiet z historią PTB. Autorzy sugerują, mimo zróżnicowanej jakości dowodów (od bardzo niskiej do wysokiej), że progesteron (bez względu na rodzaj) zmniejsza pierwszorzędowe punkty końcowe: PTB <34 i < 37 tygodnia ciąży oraz drugorzędowe punkty końcowe np. umieralność noworodków Ostatecznie, w wyniku przeglądu i metaanalizy autorzy stwierdzili, że żadna z porównywanych interwencji (progesteron, pessarium szyjkowe, szew okrężny) u kobiet w ciąży bliźniaczej z ryzykiem PTB, w szczególności u kobiet z historią PTB nie zmniejsza w sposób istotny

statystycznie badanych pierwszorzędowych punktów końcowych (PTB < 34 i < 37 tygodniem ciąży, umieralność noworodków). Autorzy raportowali istotną statystycznie poprawę kilku drugorzędowych punktów końcowych na korzyść progesteronu stosowanego dopochwowo,

- 2 przeglądy oceniające 17-OHPC stosowany domięśniowo w porównaniu z progesteronem stosowanym p.v. w profilaktyce spontanicznego przedwczesnego porodu (SPTB) u pacjentek, u których występował wcześniej SPTB (Oler 2017, Saccone 2017). Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że skuteczność progesteronu stosowanego dopochwowo może być lepsza w porównaniu z 17-OHPC stosowanym domięśniowo. Autorzy wskazali na potrzebę przeprowadzenia dalszych przedmiotowych badań RCT. Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu dopochwowo w porównaniu z 17-OHPC domięśniowym zmniejsza ryzyko STPB u kobiet z ciążą pojedynczą z wcześniejszymi przypadkami STPB. Autorzy wskazują na niską lub bardzo niską jakość dowodów, co może spowodować, że skuteczność leczenia będzie inna od oszacowanych wyników,
- 2 przeglądy porównujące progesteron p.v. z placebo/brakiem leczenia w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi oraz zachorowalności i śmiertelności okołoporodowej u kobiet w ciąży bliźniaczej (Romero 2016) i pojedynczej (Romero 2017), u których w badaniu dopochwowym USG długość szyjki macicy (CL) ≤ 25 mm. Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu dopochwowo u kobiet w ciąży bliźniaczej i z wykazaną w dopochwowym USG skróconą szyjką macicy w drugim trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego zachodzącego w okresie od <30 do < 35 tygodniem ciąży oraz redukuje umieralność noworodków i inne punkty końcowe związane z zachorowalnością noworodków, bez wyraźnego szkodliwego wpływu na rozwój neurologiczny w wieku dziecięcym,
- 1 przegląd oceniający skuteczność progesteronu (różne rodzaje, drogi podania i dawki) w porównaniu z placebo w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu (PTB) (Ahn 2016). Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu (niezależnie od pochodzenia i drogi podania) nie wpływa na umieralność noworodków zarówno w przypadku ciąż pojedynczych, jak i mnogich, zagrożonych porodem przedwczesnym, zatem VP i 17-OHPC mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w okresie przedporodowym, z zastrzeżeniem dotyczącym ograniczonego stosowania 17-OHPC przed 20-24 tygodniem ciąży. Autorzy nie odnaleźli dowodów sugerujących zmianę dotychczasowych wytycznych klinicznych odnośnie stosowania naturalnego progesteronu,

- 1 przegląd porównujący progesteron z nifedypiną/placebo w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu u kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego (Ding 2016). Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu może być zasadne u pacjentek, które miały epizody zagrażającego przedwczesnego porodu.

Ostatecznie, w wyniku przeglądu cytowani autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego w okresie ≤ 34 tygodniem ciąży u kobiet z ciążą pojedynczą i wykazaną w badaniu dopochwowym USG długością szyjki macicy w drugim trymestrze $CL \leq 25\text{mm}$. Autorzy przeglądu wskazują na konieczność wprowadzenia powszechnych badań dopochwowego USG szyjki macicy pomiędzy 18 a 24 tygodniem u kobiet z ciążą pojedynczą i oferowania progesteronu aplikowanego dopochwowo dla kobiet, u których wykazano $CL \leq 25\text{mm}$, niezależnie od historii występowania porodu przedwczesnego, w celu profilaktyki porodu przedwczesnego oraz redukcji zachorowalności i umieralności noworodków.

Jeśli chodzi o profil bezpieczeństwa progesteronu to cechuje go niska częstość i umiarkowane nasilenie działań niepożądanych co pozwala stwierdzić, że charakteryzuje się wysokim poziomem bezpieczeństwa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach agencji HTA, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej progesteronum w ocenianych wskazaniach pozarejtracyjnych.

Łączny koszt refundacji progesteronum we wszystkich refundowanych wskazaniach w 2015 r. wynosił ok. 24,2 mln zł (176,8 tys. pacjentów), a w 2016 r. ok. 26,7 mln zł (193,4 tys. pacjentów). Całkowite koszty refundacji poniesione w latach 2015-2016 przez płatnika publicznego na substancję czynną progesteronum we wszystkich możliwych wskazaniach wynosiły ok. 50,9 mln zł u 370,2 tys. pacjentów.

Podsumowując – dostępne metaanalizy potwierdzają skuteczność progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Odnaleziono także 13 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym potwierdzające skuteczność progesteronu w proponowanym wskazaniu. Także 4 opinie eksperckie Konsultantów Wojewódzkich, odpowiednio w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości potwierdzają skuteczność progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.356.2017.1.ISO z dnia 09.05.2017 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków i wskazań wymienionych w tabeli poniżej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Colistinum	Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fiol., kod EAN 5909990366514	pierwotna dyskineza rzęsek
Dornasum alfa	Pulmozym, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp.a 2,5 ml, kod EAN: 5909990375813	pierwotna dyskineza rzęsek
Progesteronum	Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990569380	Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991076207	
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991103231	

.....
 Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
 prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr BOR.434.8.2017 „Progesteronum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: 9 maja 2017.