



Opinia Rady Przejrzystości

nr 315/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: estradiolum + dydrogesteronum, medroxyprogesteronum oraz testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: estradiolum + dydrogesteronum oraz testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Rada uważa jednocześnie za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: medroxyprogesteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Zastosowanie produktów zawierających estradiolum + dydrogesteronum we wskazaniu hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna, oraz produktów zawierających testosteronum we wskazaniu opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna znajduje poparcie w rekomendacjach klinicznych oraz wynikach nielicznych badań dotyczących tego zagadnienia. Rada zwraca jednocześnie uwagę, że ustalenie bezpieczeństwa stosowania leków hormonalnych w leczeniu substytucyjnym u osób poniżej 18 roku życia wymaga dalszych badań.

Zdaniem Rady zastosowanie produktów zawierających medroxyprogesteronum we wskazaniu limfangioleiomiomatoza nie jest uzasadnione, gdyż dostępne doniesienia naukowe nie potwierdzają skuteczności takiego postępowania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **estradiolum +**



dydrogesteronum, medroxyprogesteronum oraz **testosteronum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne estradiolum + dydrogesteronum, medroxyprogesteronum oraz testosteronum wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
450	Estradiolum + Dydrogesteronum	Femoston conti, tabl. powł., 1+5 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990973316	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna
697	Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1 fiol.a 3,3 ml, 5909990236510	127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroxyprogesteron do podawania pozajelitowego	Limfangioleiomiomatoza
1185	Testosteronum	Undestor Testocaps, kaps., 40 mg, 60 kaps. (6 blist.po 10 szt.), 5909990665082	63.0, Hormony płciowe - androgeny - testosteron	Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Hipogonadyzm – termin określający defekt układu rozrodczego skutkujący dysfunkcją gonad (jajników lub jąder). Nieczynne gonady nie produkują hormonów (testosteronu, estradiolu, MIF (macrophage migration inhibitory factor), progesteronu, inhibiny B) ani gamet (jaj i plemników). Niedobór hormonów skutkuje niewykształceniem się drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych. Dojrzewanie płciowe uznaje się za opóźnione, jeśli pierwsze objawy nie występują u dziewcząt po 13. r.ż., a u chłopców po 14. r.ż.

- Hipogonadyzm hipergonadotropowy - przyczyną problemów jest uszkodzenie gonad: jąder lub jajników. Mimo że podwzgórze i przysadka produkują swoje hormony (GnRH oraz FSH i LH), uszkodzone gonady nie są w stanie wytwarzać hormonów płciowych. Hipogonadyzm hipergonadotropowy zawsze ma charakter trwały.

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy - istotą problemów jest uszkodzenie bądź zahamowanie czynności podwzgórze lub przysadki. Mimo że jajniki i jądra są zdolne do wydzielania hormonów płciowych, z powodu braku FSH i LH nie są w stanie podjąć produkcji tych hormonów. Hipogonadyzm hipogonadotropowy może mieć charakter przemijający.

Limfangioleiomiomatoza (LAM) (łac. lymphangioleiomyomatosis, ang. lymphangioleiomyomatosis) jest rzadką chorobą śródmiąższową (Orpha number : ORPHA538) (DPLD rozsiane śródmiąższowe choroby płuc), polegającą na rozplemie komórek zbliżonych do mięśniowych wokół oskrzeli, naczyń krwionośnych i chłonnych, co powoduje obturację dróg oddechowych i doprowadza do torbielowatej destrukcji płuc. LAM jest powiązana z nowotworami rodzinnymi spowodowanymi mutacjami genów supresorowych nowotworów (tumor suppressor syndromes).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Estradiol + Dydrogesteronum: jest lekiem z grupy hormonów płciowych i modulatorów układu płciowego; progestageny i estrogeny w skojarzeniu (kod ATC: G03FA14). Substancje te są zarejestrowane w Polsce jako złożony produkt leczniczy zawierający dwie substancje czynne. Substancja czynna, estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym hormonem

ludzkim i stąd jest klasyfikowany jako ludzki estrogen. Estradiol jest podstawowym estrogenem i najbardziej aktywnym hormonem jajników. Estrogeny endogenne wywierają wpływ na czynność macicy i związanych z nią narządów oraz odpowiadają za cykliczne zmiany zachodzące w błonie śluzowej i w pochwie. Dydrogesteron jest progestagenem aktywnym po zastosowaniu doustnym, odznaczającym się działaniem porównywalnym z progesteronem podanym parenteralnie. Dydrogesteron wywołuje przemianę wydzielniczą błony śluzowej macicy poddanej uprzednio działaniu estrogenów i zapobiega rozrostowi i rozwojowi raka błony śluzowej trzonu macicy. Jest pozbawiony działań niepożądanych o charakterze androgenym. Z uwagi na to, że estrogeny odpowiadają za rozrost błony śluzowej trzonu macicy mogą, jeśli stosowane są bez progestagenów, przyczynić się do jej rozrostu i rozwoju raka. Dodanie progestagenu znacznie zmniejsza to ryzyko u kobiet z zachowaną macicą.

Według opinii Eksperta we wnioskowanym wskazaniu u dziewcząt stosuje się preparat dwuskładnikowy Estradiolum + Dydrogesteronum, tj. preparat Femoston mitte i Femoston (nie objęte refundacją), nie stosuje się Femoston conti.

Medroksyprogesteron: jest lekiem należącym do grupy: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, terapia hormonalna, progestageny (kod ATC: L02 AB02B). Syntetyczna pochodna progesteronu o przedłużonym działaniu, silniejsza od niego w działaniu progestagennym i hamującym owulację, pozbawiona działania androgennego i estrogennego. Po podaniu i.m. zmniejsza zawartość cytozolowego receptora estrogenowego. Podawanie octanu medroksyprogesteronu prowadzi do przemian wydzielniczych w endometrium poddanemu działaniu odpowiednich dawek estrogenów. Po podaniu i.m. blokuje wyrzut LH, występujący w połowie cyklu (działanie antyowulacyjne), natomiast zahamowanie wydzielania FSH nie jest tak znaczne, jak w przypadku dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej. W związku z tym nie jest hamowany wzrost pęcherzyków i uwalnianie estrogenów.

Testosteron: jest lekiem należącym do grupy: Androgeny (kod ATC: G03B A03). Naturalny hormon androgeny wytwarzany przez komórki mięszone jąder (komórki Leydiga) u mężczyzn. Odgrywa zasadniczą rolę w pobudzaniu i utrzymaniu funkcji seksualnych mężczyzny. Pod jego wpływem następuje rozwój jąder, pęcherzyków nasiennych, moszny, gruczołu krokowego, prącia, ma wpływ na spermatogenezę oraz powstawanie drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych, męski typ owłosienia, odpowiednie ustawienie strun głosowych, rozkład tkanki tłuszczowej, utrzymanie popędu płciowego, męskie cechy psychiczne. Testosteron wykazuje działanie anaboliczne: zatrzymywanie w organizmie sodu, potasu, fosforu, zwiększanie tworzenia białek i zmniejszanie ich katabolizmu, wywołuje dodatni bilans azotowy, ma wpływ na rozrost mięśni szkieletowych, zwiększenie gęstości mineralnej kości, jędrności skóry, pobudza do wzrostu w okresie dojrzewania, powoduje zarastanie chrząstek nasadowych kości, stymuluje produkcję erytropoetyny w nerkach, zwiększa liczbę erytrocytów i stężenie hemoglobiny. U zdrowych mężczyzn testosteron podawany z zewnątrz powoduje zahamowanie wydzielania LH, co wtórnie prowadzi do hamowania wydzielania endogennego testosteronu. W dużych dawkach hamuje także wydzielanie FSH, powodując zahamowanie spermatogenezy. W niedoczynności przysadki mózgowej likwiduje objawy hipogonadyzmu. U kobiet działa antagonistycznie w stosunku do estrogenów, zmniejsza nadmierne krwawienie, bolesne obrzęki piersi przed menstruacją, hamuje wydzielanie gonadotropin z przysadki, laktację, a także powstawanie przerzutów w raku piersi.

We wnioskowanych wskazaniach nie są refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.

Alternatywne technologie medyczne

Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna: *W leczeniu u dzieci preferowane są naturalne estrogeny i progestageny o minimalnym działaniu androgenizującym w postaci dwóch leków lub jednego zawierającego oba składniki adekwatnie do fazy cyklu miesięcznego.*

Hipogonadyzm, Limfangioleiomiomatoza: *We wnioskowanych wskazaniach nie są refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.*

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Hipogonadyzm

Heterogeniczność populacji, różnorodność etiologii występowania hipogonadyzmu, niepełne informacje odnośnie przedziału wiekowego badanej populacji w zidentyfikowanych badaniach utrudniały agregację wyników.

Zidentyfikowano 5 rekomendacji z wytycznymi klinicznymi - głównie typu A – opartych na systematycznym przeglądzie literatury, badaniach RCT, metaanalizach i przeglądach metaanaliz, dotyczących leczenia pacjentów z hipogonadyzmem o różnym podłożu. Z uwagi na silną moc rekomendacji oparto na nich potwierdzenie skuteczności wnioskowanych technologii.

Limfangioleiomiomatoza

Nie zidentyfikowano badań wyższej wiarygodności, w tym RCT dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Limfangioleiomiomatoza – zidentyfikowano serie przypadków. Wyciąganie wniosków z opisów przypadków jest podatne na wystąpienie błędów.

Bezpieczeństwo

Hipogonadyzm

Estradiolum + Dydrogesteronum - związane ze stosowaniem leku występujące często działania niepożądane: bóle głowy, migrena, nudności, bóle brzucha, wzdęcia, bóle/tkliwość uciskowa piersi, krwawienia i plamienia śródcykliczne, bóle w obrębie miednicy, kurcze kończyn dolnych, osłabienie, zwiększenie/ zmniejszenie masy ciała (ChPL). Rak piersi - Wiele obserwacji epidemiologicznych oraz randomizowane, kontrolowane przy pomocy placebo badanie prospektywne – *Women's Health Initiative* (WHI) wskazują, że całkowite ryzyko rozwoju raka piersi wzrasta wraz z czasem stosowania. Dane dotyczą populacji dorosłych w HZT.

Testosteron - U chłopców przed okresem pokwitania należy monitorować wzrost i rozwój seksualny gdyż androgeny ogólnie oraz Undestor Testocaps w dużych dawkach mogą przyspieszać kostnienie chrząstek nasadowych i dojrzewanie płciowe. Ogólnie androgeny oraz Undestor Testocaps mogą zwiększać tolerancję glukozy oraz działanie przeciwzakrzepowe.

Limfangioleiomiomatoza - European Respiratory Society (2010) informuje, że zidentyfikowane badania wykazały, że terapia progesteronem nie działa lub występuje pogorszenie czynności płuc lub duszność w populacji pacjentów leczonych progesteronem. Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego medroksyprogesteronum na rynek: rzadkie przypadki osteoporozy w tym złamania osteoporotyczne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dawkowanie wnioskowanych produktów leczniczych zależy od stanu pacjenta, fazy terapii i jej długości (dawka początkowa, dawka podtrzymująca, różny czasokres stosowania). Z uwagi na brak precyzyjnych danych dotyczących populacji i dawkowania szacowane koszty mogą być obciążone błędem.

Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r. ż. - terapia substytucyjna

Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u dziewcząt w Polsce. Łączną liczbę dziewcząt wymagających leczenia można szacunkowo określić na ponad 1000, a corocznie przybywa ponad 100 nowych wymagających leczenia pacjentek.

Przy przyjętym dawkowaniu, szacowany roczny koszt leczenia za pomocą preparatu dwuskładnikowego estradiolum + dydrogesteronum (produkt leczniczy Femoston Conti) obciążający płatnika publicznego, we wnioskowanym wskazaniu wynosi 165 720 zł.

Limfangioleiomiomatoza (1 przypadek na 1 mln)

Według danych GUS 2012 populacja kobiet w Polsce szacowana jest na około 18,5 miliona, co zgodnie z powyższym wskazuje na wielkość populacji chorych na limfangioleiomiomatozę obejmującą

około 18 pacjentek. Przy przyjętym dawkowaniu, dla 18 pacjentek, szacowany roczny koszt ze strony płatnika publicznego wynosi od około 284,04 zł do 568,08 zł.

Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna

Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u chłopców. Dane szacunkowe obejmujące wszystkie przyczyny hipogonadyzmu mówią o grupie kilkuset pacjentów w tej grupie wiekowej, a rocznie może ich przybywać około 100. Przy przyjętym dawkowaniu, dla 1000 pacjentów roczne koszty dla płatnika publicznego szacowane są na poziomie 44 630 zł do 112 000 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Limfangioleiomyomatoza - zidentyfikowano 3 rekomendacje z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z lymphangioleiomyomatozą. Wszystkie negatywne. European Respiratory Society (2010), Medscape (2011), European Respiratory Review (2011) wskazują, że brak jest randomizowanych badań kontrolowanych placebo dla progesteronu w LAM pomimo powszechnego stosowania. Przydatność medroksyprogesteronu we wnioskowanym wskazaniu jest nieznaną. Zidentyfikowane badania wykazały, że terapia nie działa lub występuje pogorszenie czynności płuc lub duszność w populacji pacjentów leczonych progesteronem. Obecnie nie istnieje skuteczne leczenie LAM.

Hipogonadyzm

Zidentyfikowano 5 rekomendacji z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z hipogonadyzmem o różnym podłożu. Scottish Medicines Consortium 2009, European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2012 (w dwóch różnych tematycznie rekomendacjach), European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2009 rekomendują testosteron do stosowania w okresie dojrzewania płciowego w leczeniu opóźnionego dojrzewania płciowego, a testosteronową terapię substytucyjną u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym hipogonadyzmem. NICE 2013 rekomenduje leki gonadotropinowe dla mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, ponieważ są one efektywne w uzyskaniu poprawy płodności. Kobiętom z hipogonadyzmem hipogonadotropowym zaleca się gonadotrophin releasing hormon lub gonadotropinę z hormonem luteinizującym w celu wywołania owulacji.

Podczas wyszukiwania na stronach internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono informacje dotyczące finansowania ze środków publicznych testosteronu oraz medroksyprogesteronu w Australii (PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) we wnioskowanych wskazaniach. Francuska Haute Autorité De Santé (HAS) rekomenduje do refundacji (na poziomie 65%) wnioskowane produkty lecznicze, lecz nie we wnioskowanych wskazaniach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-430-2/2013 Produkt leczniczy we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Estradiolum + Dydrogesteronum - Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna, Medroxyprogesteronum – Limfangioleiomiomatoza, Testosteronum - Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.