



**Rekomendacja nr 8/2014**

**z dnia 13 stycznia 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu  
produktów leczniczych Elonva (koryfolitropina alfa),  
we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników  
w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju  
pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział  
w programie technika wspomaganego rozrodu**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją leków Elonva (koryfolitropina alfa we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Elonva (koryfolitropina alfa): Elonva, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997077482; Elonva, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997077499, we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

Lek powinien być refundowany, [REDACTED]

Dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę.

Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady, 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, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.



## Przedmiot wniosku

Wnioski dotyczyły zbadania zasadności objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku, dla produktów leczniczych Elonva we wnioskowanym wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted]. Deklarowany poziom odpłatności: [redacted], proponowana cena zbytu netto: [redacted].

## Problem zdrowotny

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia, 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, 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. W ok. 15% przypadków nie udaje się ustalić czynnika ograniczającego płodność, co określa się mianem niepłodności idiopatycznej.

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- bezwzględna, występująca w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- 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 zakończonej żywym urodzeniem.

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny, jako wyniku badań diagnostycznych. Zgodnie z wytycznymi NICE 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, dojrzewania komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy. ART obejmują:

- proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak: inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI);
- 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**

Koryfolitropina alfa to długotrwały stymulant pęcherzyka jajnikowego o takim samym profilu farmakodynamicznym jak rFSH, ale o wyraźnie dłuższym czasie trwania aktywności FSH. Dzięki zdolności do inicjowania i podtrzymywania wzrostu wielu pęcherzyków jajnikowych przez cały tydzień pojedyncze wstrzyknięcie podskórne zalecanej dawki preparatu Elonva może zastąpić pierwsze siedem wstrzyknięć jakiegokolwiek preparatu rFSH podawanego codziennie w cyklu leczenia COH. Długi czas trwania aktywności FSH osiągnięto poprzez dodatnie peptydu karboksy-końcowego podjednostki  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) do łańcucha  $\beta$  ludzkiego FSH.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zdaniem ekspertów klinicznych w ocenianym wskazaniu aktualnie stosuje się następujące substancje czynne: menopropina, urofolitropina, folitropina alfa, folitropina beta.

### **Skuteczność kliniczna**

W analizie efektywności klinicznej dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w porównaniu [redacted] w kontrolowanej stymulacji jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Skuteczność praktyczna**

[Redacted text block]

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL, do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) stosowania koryfolitropiny alfa zalicza się ból głowy, nudności, zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), ból i dolegliwości w obrębie miednicy, dolegliwości ze strony piersi oraz zmęczenie. Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) obserwuje się zawroty głowy, ból brzucha, wymioty, biegunkę, zaparcia, wzdęcie brzucha oraz skręt jajnika.

Ponadto opisywano ciążę pozamaciczną, poronienia oraz ciążę mnogie. Powyższe działania niepożądane są związane z programem ART lub ciążą będącą następstwem programu ART.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania koryfolitropiny alfa [REDACTED] w procedurach wspomaganego rozrodu. Populacja oceniana to kobiety poddawane stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę została przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), a także z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**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 przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory dla wnioskowanej technologii w danym wskazaniu.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W analizie uwzględniono stosowanie koryfolitropiny alfa w jednorazowej dawce 100 µg u kobiet o masie ciała ≤ 60 kg lub 150 µg u kobiet o masie ciała > 60 kg w skojarzeniu z antagonistą GnRH.

[Redacted]



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego.**

Wniosek nie dotyczy finansowania leku w ramach programu lekowego.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Analiza racjonalizacyjna ma za zadanie identyfikację mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z wprowadzenia do refundacji produktów leczniczych Elonva.

W analizie wpływu na budżet w wariantach podstawowym oszacowano, że koszty inkrementalne związane z refundacją koryfolitropiny alfa z perspektywy NFZ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Odnaleziono trzy dokumenty uwzględniające zastosowanie gonadotropin we wnioskowanym wskazaniu (PTG - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, 2012; PTMR - Polskie Towarzystwo

Medycyny Rozrodu, 2011 oraz NICE - National Institute for Health and Care Excellence, 2013). Należy zauważyć, że każdy z dokumentów odnosi się do leków z grupy gonadotropin w sposób ogólny, nie precyzując zaleceń względem poszczególnych substancji. W związku z tym przyjęto, że poszczególne preparaty z grupy gonadotropin są równoważne względem siebie, a rekomendacje mają na celu pomoc w zdefiniowaniu stanów klinicznych, w których można uwzględnić wdrożenie leczenia gonadotropinami, w tym koryfolitropiną alfa. Ponadto odnaleziono jedną opinię odnoszącą się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego (Prescrire 2011).

Trzy z wymienionych organizacji (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) rekomendują stosowanie gonadotropin w protokołach stymulacyjnych przygotowujących do zapłodnienia pozaustrojowego, zarówno opartych na agonistach GnRH, jak również na antagonistach GnRH.

Substancje z grupy gonadotropin są również rekomendowane przez polskie towarzystwa (PTG, PTMR) w drugiej linii leczenia farmakologicznego w inseminacji domacicznej (przy braku skuteczności lub tolerancji na leczenie cytrynianem klomifenu bądź w przypadku przekroczenia przez pacjentkę 37. r.ż.).

Opinia Prescrire precyzuje, że spośród dostępnych gonadotropin, koryfolitropina alfa nie wyróżnia się większą skutecznością działania w skojarzeniu z antagonistami GnRH, a jednocześnie jej stosowanie niesie za sobą większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci zespołu hiperstymulacji jajników. Sugeruje się zatem stymulację owulacji za pomocą standardowo wykorzystywanych gonadotropin (nie podano jakich).

Wyszukano cztery rekomendacje refundacyjne zajmujące stanowisko w sprawie refundacji koryfolitropiny alfa ze środków publicznych (dwie australijskie, jedną francuską i jedną szkocką). Rekomendacje francuska oraz australijskie sugerują włączenie ocenianej substancji na listę leków refundowanych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee dostarcza opinie dotyczące stosowania leku w dwóch dawkach: pierwsza, odnośnie dawki 100 µg została opublikowana w 2011 r., a druga, dla dawki 150 µg, w 2013 r., z czego druga opinia dotyczyła stosowania leku w szerszej populacji). Pozytywne decyzje HAS (Haute Autorité de Santé) 2010 oraz PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 2011 uzasadnione są podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania koryfolitropiny alfa do folitropiny beta, z ograniczeniem do populacji pacjentek o małym ryzyku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników. Brak zwiększonego ryzyka wystąpienia zespołu hiperstymulacji jest jednocześnie warunkiem koniecznym do spełnienia w celu uzyskania możliwości stosowania wnioskowanego leku. SMC (Scottish Medicines Consortium) wydało w 2010 r. negatywną rekomendację dotyczącą refundacji koryfolitropiny alfa, wynikającą z błędów formalnych leżących po stronie podmiotu odpowiedzialnego dla wnioskowanej technologii. W związku z tym opinii SMC nie należy traktować jako wiążącej z klinicznego punktu widzenia.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17.10.2013r. (znak: MZ-PLR-460-19791-1/KB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków Elonva, we wnioskowanym wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika 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 12/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa) EAN 5909997099482 we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 13/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa) EAN 5909997099499 we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa) EAN 5909997099482 we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa) EAN 5909997099499 we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.
3. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-4350-24/2013. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.