



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

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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 technik wspomaganego rozrodu.*

**Uzasadnienie**

*Rekomendacje kliniczne (PTG, PTMR, NICE) zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę.*

**Przedmiot wniosku**

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099482;
- Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod 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, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19791-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099482.



## Problem zdrowotny

Według klinicznej 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 (Radwan 2011). 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:

- bezwzględną, występującą 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 w 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 najądra (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**

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 karboksykońcowego podjednostki  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) do łańcucha  $\beta$  ludzkiego FSH.

### **Alternatywne technologie medyczne**



### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w porównaniu z rFSH 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[Redacted]

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przekazał propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



wystąpienia OHSS. Brak zwiększonego ryzyka wystąpienia zespołu hiperstymulacji jest jednocześnie warunkiem koniecznym do spełnienia w celu uzyskania możliwości stosowania wnioskowanego leku.

SMC wydało natomiast 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.

### **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.

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

### **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-4350-24/2013, 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, 03.01.2014 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 – MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. 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:** MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Ferring GmbH.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Ferring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Ferring GmbH.