



Rekomendacja nr 119/2014

z dnia 12 maja 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cetrotide, cetoreliks, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,25 mg, 1 fiol., we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cetrotide, cetoreliks, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,25 mg, 1 fiol., we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla agonistów i antagonistów GnRH.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania substancji czynnej cetoreliks we wnioskowanym wskazaniu. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę cetoreliksu (CTR) w odniesieniu do liczby dni leczenia CTR przy jednocześnie większej średniej dawce rFSH zużytego podczas stymulacji z wykorzystaniem CTR w porównaniu do tryptoreliny, na podstawie badania, w którym CTR dawковано zgodnie ze złożonym wnioskiem. Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej można stwierdzić, że wnioskowany lek posiada porównywalną skuteczność kliniczną z innymi agonistami jak i antagonistami GnRH.

Cetrotide jest lekiem powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej w ramach technik wspomaganego rozrodu. Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne zalecające finansowanie wnioskowanej substancji czynnej. W większości krajów europejskich (w tym we wszystkich państwach o zbliżonym do Polski poziomie PKB) lek jest finansowany ze środków publicznych.



Prezes Agencji, dzieląc zdanie Rady Przejrzystości, 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.

Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej zasadności wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cetrotide, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,25 mg, 1 fiolka + ampułko-strzykawka + 2 igły iniekcyjne + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990488926, we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [redacted]. Proponowana kategoria dostępności: [redacted]

Problem zdrowotny

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), 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 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.

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 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.

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 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 kobietę ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych. 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).

Termin „techniki rozrodu wspomaganego” obejmuje różnorodne metody terapeutyczne mające na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu, takie jak:

- proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie: inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI)
- zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie: zapłodnienie in vitro (IVF); docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ICSI); mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji jądra (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH, ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*). Jest to metoda omijająca liczne przyczyny niepłodności lub ograniczonej płodności. Pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąży. 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cetroreliks, substancja czynna preparatu Cetrotide, należy do grupy antagonistów GnRH i hamuje wydzielanie LH i FSH przez przysadkę mózgową w sposób zależny od dawki. Opóźnia on wyrzut LH u kobiet, a w konsekwencji owulację.

Wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego jest zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione międzynarodowe wytyczne kliniczne dotyczące przedwczesnego wzrostu stężenia LH przypisują większe korzyści ze stosowania agonistów GnRH w długim protokole w porównaniu do protokołu krótkiego, natomiast leczenie oparte na antagonistach GnRH zaleca na równi z agonistami tylko NICE, którego wytyczne oparte są na bardziej aktualnych danych. Wytyczne polskie jako metody stymulacji jajników w leczeniu bezpłodności wymieniają zarówno agonistów jak i antagonistów GnRH.

Według indeksu leków WHO (ATC/DDD Index 2013) do leków z grupy agonistów hormonów uwalniających gonadotropinę należą: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, buserelina i histrelina (Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę) oraz nafarelina i gonadorelina (Hormony uwalniające gonadotropinę). Natomiast do grupy antagonistów hormonów uwalniających gonadotropinę, należą wnioskowany cetroreliks oraz ganireliks. Do grupy „Inni antagoniści

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text]

Według danych pochodzących z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cetrotide, do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się łagodny lub umiarkowany zespół hiperstymulacji jajników oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, obrzęk, świąd).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności cetroreliksu stosowanego w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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 danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Cetrotide (cetoreliks) w ramach wykazu leków refundowanych.

Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w [REDAKTION]. Założenia odnośnie kosztów są tożsame z założeniami przyjętymi w ramach analizy ekonomicznej. Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się przewidywanymi udziałami protokołów COH z zastosowaniem preparatu Cetrotide.

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej według oszacowań wyniesie odpowiednio - [REDAKTION]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

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 produktu leczniczego Cetrotide we wskazaniu zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Wnioskodawca proponuje wygenerowanie oszczędności poprzez [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

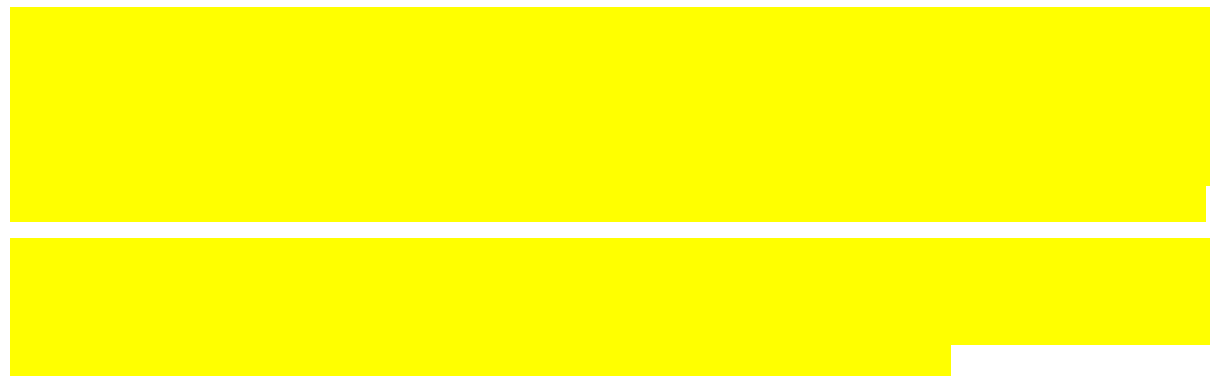
Wprowadzenie proponowanych rozwiązań w horyzoncie czasowym analizy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jeden dokument bezpośrednio odnoszący się do stosowania cetrotreliksu we wnioskowanym wskazaniu, z francuskiego biuletynu Prescrire 2001. Stwierdzono, że w oparciu o dostępne dane, obowiązującymi schematami leczenia powinny być w dalszym ciągu substancje z grupy analogów GnRH. Jako, że dokument pochodzi z 2001 roku, tj. sprzed publikacji większości włączonych do analizy badań klinicznych, nie należy opierać na nim jednoznacznych wniosków w przedmiotowym zakresie.

Odnaleziono także dwie rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji czynnej cetoreliks w przedmiotowym wskazaniu: francuska Haute Autorité de Santé (HAS 2012) oraz australijska Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2010). Zarówno HAS jak i PBAC rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych. Cetoreliks uznawany jest za równie skuteczną technologię lekową jak jego komparatory (inni antagoniści oraz agoniści GnRH), a jego refundacja w Australii rekomendowana jest na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem ganireliksu.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20517-2/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cetrotide, cetoreliks, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,25 mg, 1 fiol., EAN 5909990488926, 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 133/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Cetrotide (cetoreliks) (kod EAN: 5909990488926) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Cetrotide (cetoreliks) (kod EAN: 5909990488926) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.
2. Raport nr AOTM-4350-11/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cetrotide (cetoreliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Analiza weryfikacyjna.