



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 24/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
/zmiany poziomu lub sposobu finansowania
świadczenia opieki zdrowotnej
„Luteina (progesteron) we wskazaniach poronienia nawykowe
i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesięczkowego
(N92.6 wg ICD 10)”**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmianę sposobu oraz poziomu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Luteina (progesteron) we wskazaniach poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesięczkowego (N92.6 wg ICD 10)”

Uzasadnienie

Deficyt progesteronu w II-giej połowie cyklu miesięczkowego jest powodem zaburzeń okresowych krwawień jak: możliwość prawidłowego zagnieżdżenia się jaja płodowego w endometrium. Niewyrównane obniżenie stężenia progesteronu we wczesnej ciąży jest uznaną przyczyną zagrażających poronień. Stosowanie progesteronu w powyższych stanach patologicznych jest powszechnie uznane za niezbędny warunek normalizacji zaburzeń i znamienne wpływa na zmniejszenie ryzyka poronienia wczesnej ciąży.

Substytucja egzogenego progesteronu jest metodą uznaną leczenia niedoborów hormonalnych występujących w cyklu miesięczkowym, w ciąży zagrożonej. Na podkreślenie zasługuje duże bezpieczeństwo terapii – brak powikłań teratogennych. Lek ma rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie początkowo dotyczyło usunięcia albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: „Luteina (progesteron) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”.

W toku korespondencji Minister Zdrowia ograniczył zakres przygotowania raportu w sprawie oceny ww. świadczenia przez AOTM do następujących wskazań: „poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesięczkowego (N92.6 wg ICD 10)”.



Aktualnie produkty lecznicze Luteina® i Luteina 50® (grupa limitowa „65.1. Hormony płciowe progestageny – progesteron stosowany doustnie i dopochwowo”) są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 roku – poziom odpłatności ryczałt. Produkt leczniczy Luteina nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTM.

Problem zdrowotny

Poronieniami nawykowymi (kod ICD10: O03 poronienia samoistne, O05 inne poronienia, O06 poronienia nieokreślone, O26.2 opieka położnicza w przypadku poronień nawykowych, O26.2 opieka położnicza w przypadku poronień nawykowych, N96 kobieta roniąca nawykowo) określa się występowanie kolejno 3 lub większej liczby poronień. Poronienia definiuje się jako utratę ciąży przed 20 tygodniem. Poronienia nawykowe można podzielić na pierwotne (straty ciąży występują przed 20 tygodniem) oraz wtórne (straty ciąży występują powyżej 20. tygodnia). Poronienia samoistne mają miejsce w około 15% ciąży, natomiast poronienia nawykowe to 1-2% powyższej populacji. Wdrożenie kompletnej diagnostyki pozwala na określenie przyczyny poronień w około 70% przypadków. Rodzaj wdrażanego leczenia determinowany jest przez wyniki badań diagnostycznych.

Poronienie zagrażające (kod ICD10: O20.0) wyraża się krwawieniem z pochwy z (lub bez) bólem brzucha, gdy szyjka macicy jest zamknięta, a płód jest żywy i znajduje się wewnątrz macicy. Kobiety, u których utrzymano ciążę po wystąpieniu poronienia zagrażającego, mają zwiększone ryzyko krwotoku przedporodowego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, przedterminowego porodu oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu.

Rozpoczęcie leczenia poronienia zagrażającego powinno być poprzedzone badaniem USG ze stwierdzeniem prawidłowo rozwijającego się zarodka lub płodu. Kluczową rolę odgrywa oszczędzający tryb życia co najmniej do czasu ustąpienia krwawienia lub plamienia z macicy, bólu podbrzusza lub w okolicy krzyżowej. Ważną rolę odgrywa również precyzyjny wywiad dotyczący potencjalnych przyczyn zagrożenia poronieniem i ich eliminacji (np. ciężka praca fizyczna, używki itp.). Aby opanować objawy poronienia zagrażającego, zaleca się stosowanie leków uspokajających lub przeciwbólowych. Jedynie leczenie pochodnymi progesteronu lub lekami rozkurczającymi mięśni macicy posiada potencjalne uzasadnienie patofizjologiczne, aczkolwiek brak dowodów medycznych na skuteczność takiego leczenia. Nie ma dowodów na szkodliwość stosowanych w dawkach terapeutycznych progestagenów dla zarodka/płodu. W sytuacji ciąży zagrożonej poronieniem, gdy podejrzewa się niedomogę lutealną, można rozważyć zastosowanie naturalnego progesteronu lub jego pochodnych przynajmniej do 12 tygodnia ciąży. Nie zaleca się podawania preparatów mineralno-witaminowych ani leków przeciwkrwotocznych wobec braku udowodnionego działania.

Zaburzenia miesiączkowania

Zgodnie z klasyfikacją WHO kod N92.6 obejmuje następujące wskazania: nieregularne krwawienie bliżej nieokreślone oraz nieregularne miesiączki bliżej nieokreślone. Kod N92.6 nie obejmuje natomiast następujących wskazań: nieregularne miesiączki z przedłużonymi przerwami międzymiesiączkowymi lub skąpym krwawieniem (N91.3-N91.5) oraz nieregularne miesiączki z skróconymi przerwami międzymiesiączkowymi lub nadmiernym krwawieniem (N92.1). Szacuje się, że około 20% skierowań od lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do specjalisty ginekologa związanych jest z nieprawidłowym krwawieniem z macicy.

Do metod leczenia nieprawidłowych krwawień z pochwy zalicza się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwfibrinolityczne, danazol, progestyny, leki stosowane w antykoncepcji, antagonistów gonadoliberyny oraz zabiegi operacyjne.

Opis ocenianego świadczenia

Progesteron (kod ATC: G03D; progestageny) jest syntetycznie otrzymanym naturalnym hormonem ciała żółtego jajnika. Został dopuszczony do obrotu 19 sierpnia 2002 roku.

W warunkach fizjologicznych progesteron jest wytwarzany w luteinizowanych komórkach ziarnistych ciała żółtego jajnika, w zespole kosmków łożyska od ok. 14-18 tygodnia ciąży, w warstwie pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Ciało żółte jajnika wytwarza progesteron w drugiej fazie cyklu płciowego w ilościach wzrastających od ok. 5 do

55 mg na dobę w 20-22 dniu cyklu i zmniejszających się do 27 dnia cyklu. Wydzielanie progesteronu przez ciało żółte odbywa się pulsacyjnie.

Dawkowanie progesteronu odbywa się dopochwowo lub podjęzykowo w zależności od postaci leku.

W zaburzeniach cyklu miesięczkowego, bolesnym miesięczkowaniu, zespole napięcia przedmiesiączkowego, niewydolności fazy lutealnej okresu przedmonopauzalnego stosuje się dopochwowo 25 do 50 mg progesteronu 2x/dobę w drugiej fazie cyklu miesięczkowego przez 10-12 dni. W poronieniach nawykowych i zagrażających, cyklach bezowulacyjnych i indukowanych stosuje się dopochwowo 50 do 150 mg progesteronu 2x/dobę.

W zaburzeniach cyklu miesięczkowego, zespole napięcia przedmiesiączkowego, stosuje się podjęzykowo 50 mg progesteronu 3-4x/dobę. W poronieniach nawykowych i zagrażających, cyklach bezowulacyjnych i indukowanych stosuje się 100 mg progesteronu podjęzykowo 3-4x/dobę.

Alternatywne świadczenia

Dostępne świadczenia alternatywne w leczeniu nieregularnych cykli miesięczkowych oraz poronień zagrażających i nawykowych to:

- Dydrogesteron, we wskazaniu: leczenie nieregularnych cykli miesięczkowych, poronień zagrażających i nawykowych związanych z ustalonym niedoborem progesteronu;
- Lynestrenol, we wskazaniu: leczenie częstych krwawień, opóźnienie terminu krwawienia miesięczkowego (refundacja w Polsce – poziom odpłatności: 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach);
- Medroksyprogesteron, we wskazaniu: wtórny brak miesiączki, czynnościowe (bezowulacyjne) krwawienia z macicy spowodowane zaburzeniem równowagi hormonalnej (refundacja w Polsce – poziom odpłatności: 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach);
- Nomegestrol, we wskazaniu: zaburzenia miesięczkowania: skąpe lub rzadkie miesięczkowanie, nadmiernie częste miesięczkowanie, brak miesięczkowania;
- Noretysteron, we wskazaniu: krwawienia na tle zaburzeń czynnościowych;
- We wskazaniu poronienia zagrażające: leki rozkurczające mięsień macicy, odpoczynek w łóżku, leki przeciwbólowe, leki uspokajające, porady psychologiczne,
- We wskazaniu zaburzenia miesięczkowania: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwfibrinolityczne, danazol, leki stosowane w antykoncepcji, antagoniści gonadoliberyny, zabiegi operacyjne.

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo stosowania

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe źródło odnoszące się do profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (ChPL, PTG) uwzględniało następujące działania niepożądane: zaburzenia koncentracji i uwagi, zaczerwienie skóry, trądzik, reakcje alergiczne, żółtaczka cholestatyczna, zaburzenia zakrzepowe, suchość w jamie ustnej, krwawienie z dziąseł.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDACTED]

Analizę przekazaną przez podmiot odpowiedzialny wykonano we wrześniu 2010 r., w związku z czym dokonano aktualizacji wyników o cenę detaliczną produktów refundowanych, limity finansowania oraz dawkowanie zgodne z ChPL.

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przekazaną przez podmiot odpowiedzialny wykonano we wrześniu 2010 r., w związku z czym dokonano aktualizacji wyników w zakresie cen produktów leczniczych i wyceny punktowej świadczeń finansowanych przez NFZ.

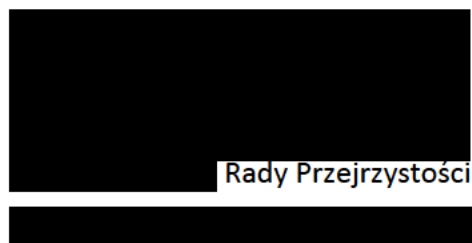
[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W wytycznych *Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego* (2012), podawanie progesteronu u kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie zmniejsza ryzyko następnego poronienia, natomiast progesteron stosowany dopochwowo u ciężarnych z nieomogą lutealną oraz objawami poronienia zagrażającego zmniejsza dolegliwości i ryzyko poronienia. Z kolei w wytycznych *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (2011), *Światowej Organizacji Zdrowia* (2009), *Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology* (2007) terapia progestagenami w ciąży (od wczesnego okresu ciąży do połowy okresu trwania ciąży) nie zapobiega poronieniom. Natomiast nie odnaleziono rekomendacji praktyki klinicznej wskazujących na stosowanie Luteiny w przedmiotowym wskazaniu: terapia zaburzeń cyklu miesięczkowego.

Odnaleziona przez Agencję zagraniczna rekomendacja dotycząca finansowania ze środków publicznych jest pozytywna wobec finansowania progesteronu dla pacjentek z poronieniami nawykowymi, zagrażającymi i nieregularnymi miesiączkami (Francja – HAS 2010).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-0250 „Luteina (Luteina®, Luteina 50®; progesteron) w leczeniu poronień nawykowych i zagrażających oraz zaburzeń cyklu miesięczkowego (N92.6 według ICD10), kwiecień 2012.