



**Stanowisko nr 68/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.
w sprawie finansowania dydrogesteronu (Duphaston®)
w leczeniu poronień zagrażających i nawracających**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych dydrogesteronu (Duphaston®) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających.

Uzasadnienie rekomendacji

Brak jest dowodów naukowych wskazujących na skuteczność leczenia dydrogesteronem w poronieniu zagrażającym. Przedstawiane argumenty za stosowaniem tego leku opierają się głównie na rozważaniach patofizjologicznych. Jest możliwe, że działa on korzystnie w zapobieganiu poronieniom nawrotowym, ale wniosek ten opiera się tylko na jednym ograniczonym badaniu i brakuje przekonujących dowodów naukowych z badań porównawczych z progesteronem.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie preparatu (Duphaston®) w wykazach leków refundowanych, złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Okolo 10-15% ciąż kończy się samoistnym poronieniem, a ryzyko kolejnych poronień po pierwszym ulega prawie podwojeniu. Nawykowe poronienie to występowanie 3 lub więcej poronień w kolejnych ciążach do 20 tygodnia ciąży. W połowie przypadków przyczyna poronienia nie jest znana. Zwykle składają się na to przyczyny genetyczne, hormonalne (np. niewydolność ciała żółtego, wysokie stężenie hormonu luteinizującego w fazie folikularnej, cukrzyca, choroby tarczycy), zaburzenia anatomiczne (budowa macicy, niewydolność szyjki), choroby immunologiczne, zakażenia, zapalenia (endometrioza), ciężka praca, urazy mechaniczne, używki, leki, zwłaszcza cytotoksyczne lub trombofilia. [1]

Obecna standardowa terapia

W zapobieganiu poronieniu zaleca się oszczędzający tryb życia, leżenie, leki rozkurczowe oraz uspokajające. W przypadku niedoboru progesteronu w niewydolności ciała żółtego, należy go podawać, najlepiej dopochwowo. Brak jest dowodów, że podawanie progesteronu we wczesnej ciąży u kobiet bez niedoboru tego hormonu zapobiega poronieniu. W Polsce stosuje się często

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



progesteron bez oznaczania jego stężenia, ponieważ uważa się, że nie jest on szkodliwy dla zarodka i płodu, a objawy niepożądane u matki nie są bardzo istotne. [2]

Proponowana terapia

Dydrogesteron (Duphaston) jest retroprogesteronem o bardzo dobrej dostępności biologicznej po podaniu doustnym. Jest on podobny strukturalnie i farmakologicznie do naturalnego progesteronu i wykazuje wybiórcze działanie progestagenne na endometrium macicy. Dydrogesteron nie hamuje owulacji i nie wykazuje działania termogenego. W przeciwieństwie do innych syntetycznych progestagenów dydrogesteron nie wywiera androgennych działań niepożądanych u matki (np. nie powoduje hirsutyzmu ani trądziku) i nie działa maskulinizująco na płody żeńskie. Lek nie ma aktywności estrogenowej (jak noretisteron), androgenowej (jak noretisteron, lewonorgestrel i octan medroksyprogesteronu) ani glikokortykosteroidowej (jak octan medroksyprogesteronu). [3]

Skuteczność proponowanej terapii

Brak jest przekonujących dowodów na efektywność kliniczną preparatu Duphaston® w leczeniu poronień zagrażających lub nawykowych. Przedstawione przez wnioskodawcę badania są niskiej jakości, bez prawidłowej randomizacji, z małą liczbą badanych, stąd wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności dydrogesteronu w praktyce klinicznej nie byłoby uprawnione. [1]

Przegląd systematyczny Cochrane nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania poronień ani działań niepożądanych na matkę i płód, pomiędzy pacjentkami przyjmującymi progestageny vs placebo. W grupie kobiet z poronieniem nawykowym stosowanie progestagenów spowodowało istotny statystycznie spadek liczby poronień w stosunku do kobiet otrzymujących placebo lub nieleczonych. Nie wykazano przy tym istotnych różnic w zależności od drogi podania progesteronu (dopochwowo vs doustnie). [4]

W innych badaniach wykazano, że profil histologiczny i stężenie progesteronu we krwi w 21 dniu ciąży były większe po zastosowaniu mikronizowanego naturalnego progesteronu dopochwowo, niż po doustnym stosowaniu dydrogesteronu oraz działanie dopochwowego progesteronu zwiększające przepływ krwi przez łożysko. Wyniki te dotyczyły jednak zastępczych punktów końcowych o niepewnym znaczeniu w praktyce klinicznej. [1,5,6]

Bezpieczeństwo terapii

Charakterystyka Produktu Leczniczego podaje, że z zastosowaniem Duphastonu® wiążą się działania niepożądane charakterystyczne dla wszystkich progestagenów, czyli zaburzenia miesiączkowania, bóle głowy i gruczołów sutkowych, spadek libido, stany depresyjne, objawy dyspeptyczne. [3]

Włączone do analizy badania dotyczące poronienia zagrażającego nie zawierają danych na temat możliwych krótko lub długoterminowych działań niepożądanych dydrogesteronu w stosunku do matki i/lub płodu. Jedno badanie kliniczne – kontrolne sugeruje zwiększone prawdopodobieństwo spodziewania u synów kobiet przyjmujących suplementację pochodnymi progesteronu (OR 2,2; 95% CI: 1,0 - 5,0). Ryzyko wystąpienia spodziewania przy stosowaniu dydrogesteronu jest nieznane. [1]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy ma ograniczony poziom wiarygodności, gdyż oparto ją na dyskusyjnych badaniach dotyczących efektywności klinicznej oraz jest ona niezgodna z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Analizy ekonomiczne sugerują korzystny profil farmakoekonomiczny dydrogesteronu w zakresie leczenia poronienia zagrażającego i nawykowego, z oszczędnościami w stosunku do niektórych innych preparatów progesteronu rzędu 1200 złotych na jedną pacjentkę. [1]

Analiza wnioskodawcy porównuje wpływ na budżet płatnika publicznego preparatu Duphaston® tylko z jednym lekiem z najdroższej grupy refundacyjnej oraz nie oddaje praktyki klinicznej zalecanej przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Analiza wykazała, że włączenie produktu leczniczego Duphaston® do wykazu leków podstawowych przepisywanych z odpłatnością ryczałtową spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o ok. 13,5 mln zł. w 1 roku, ok. 11, 5 mln zł. w 2 roku i ok. 8,5 mln zł. w 3 roku, a łącznie w latach 2008-2010 – o ok. 33,5 mln zł. [1]

Piśmiennictwo:

1. Raport wnioskodawcy – Dydrogesteron w leczeniu poronienia zagrażającego i w zapobieganiu samoistnym poronieniom nawracającym.
2. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro (10.2004).
3. Charakterystyka produktu leczniczego Duphaston®.
4. Haas DM, Ramsey PS. Progestogens for preventing miscarriage. Cochrane review 2008.
5. Fatemi i wsp. Human Reprod. 2007,22,1260-1263.
6. Czajkowski K. i wsp. Fertil. Sterol 2007, 87, 613-618.