



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku Cetrotide (cetrotrelis)
we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej
owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej
hiperstymulacji jajników, po której następuje pobranie
oocytów i zastosowanie technik wspomaganego
rozrodu**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-4350-11/2014

Data ukończenia: 30 kwietnia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Merck Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck 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: Merck Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Ferring GmbH oraz MSD Polska Dystrybucja Sp. z o. o.

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, MSD Polska Dystrybucja Sp. z o. o.

Wykaz skrótów

<p>AE - analiza ekonomiczna</p> <p>AFS – <i>American Fertility Society</i></p> <p>Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AMH – (niem. <i>Anti-Müllerian Hormon</i>) hormon antymüllerowski</p> <p>AKL – analiza kliniczna</p> <p>AR – analiza racjonalizacyjna</p> <p>ART – (ang. <i>Assisted Reproduction Techniques</i>) techniki rozrodu wspomaganego</p> <p>ASRM – <i>American Society for Reproductive Medicine</i></p> <p>ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna</p> <p>AW – analiza wnioskodawcy</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BIA – (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>) analiza wpływu na budżet</p> <p>CC – cytrynian klomifenu</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>COC – (ang. <i>Cumulus-Oocyte Complexes</i>) kompleks oocyt-wzgórek jajonośny</p> <p>COH – (ang. <i>Controlled Ovarian Hyperstimulation</i>) kontrolowana hiperstymulacja jajników</p> <p>CTR - cetoreliks</p> <p>DDD – (ang. <i>Defined Daily Dose</i>) zdefiniowana dawka dobową</p> <p>EIM – European IVF Monitoring</p> <p>FSH – hormon folikulotropowy</p> <p>GAN/GNR - ganireliks</p> <p>GIFT - (ang. <i>Gamete Intrafallopian Tube Transfer</i>) dojawowodowy transfer gamet</p> <p>GnRH – (ang. <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>) hormon uwalniający gonadotropinę; gonadoliberyna</p> <p>GnRH-a – (ang. <i>Gonadotropin Releasing Hormone agonist</i>) agonista gonadoliberyny</p> <p>hCG – (ang. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>) gonadotropina kosmówkowa</p> <p>hFSH – ludzki hormon folikulotropowy</p> <p>hMG – (ang. <i>Human Menopausal Gonadotropin</i>) ludzka gonadotropina menopauzalna</p> <p>HSG – histerosalpingografia</p> <p>ICSI – (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>) docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika</p> <p>ICSI-PESA – (ang. <i>Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration</i>) mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza</p> <p>ICSI-TESA – (ang. <i>Testicular Sperm Aspiration</i>) mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji jądra</p> <p>INAHTA – <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i></p> <p>ITT – (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>IUI – (ang. <i>Intra-Uterine Insemination</i>) inseminacja wewnątrzmaciczna</p> <p>IVF - (ang. <i>In Vitro Fertilization</i>) zapłodnienie <i>in vitro</i></p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LH – (ang. <i>Luteinizing Hormone</i>) hormone luteinizujący</p> <p>LHRH – (ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>) hormon uwalniający hormon luteinizujący</p> <p>MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MII - stadium Metafazy II-go podziału redukcyjnego</p> <p>mITT – (ang. <i>modified Intention-To-Treat</i>) – zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem; bierze pod uwagę jaka liczba pacjentów poddanych badaniu została wyłączona z analizy przed podaniem pierwszej dawki leku</p> <p>NICE – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i></p>
--

NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OCP – (ang. *Oral Contraceptive Pill*) tabletki antykoncepcyjna

OD – (ang. *Oocyte donation*) dawstwo oocytów

OHSS – (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*) zespół hiperstymulacji jajników

PBS – *Pharmaceutical Benefits Scheme*

PCOS – (*Polycystic Ovary Syndrome*) zespół policystycznych (wielotorbielowatych) jajników

PP – (ang. *per protocol*) populacja zgodna z protokołem badania

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu

rFSH – rekombinowany hormon folikulotropowy

RR – (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388)

SICAM-1 – (ang. soluble intercellular adhesive molecule-1) rozpuszczalna międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1

SVCAM-1 – (ang. soluble vascular cell adhesion molecule-1) rozpuszczalna naczyniowa cząsteczka adhezyjna-1

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TRP - tryptorelina

USG – Ultrasonografia

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.4.2. Status rejestracyjny	15
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	51
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	53
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	68
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	70
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	70
4. Ocena analizy ekonomicznej	72
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	72
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	73
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	80
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	81
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	81
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	83
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	84
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	86
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	86
5. Ocena analizy wpływu na budżet	88
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	91
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	93
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	93
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	96
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	96
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	97
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	97
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	97
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	98
9.1. Rekomendacje kliniczne	98
9.2. Rekomendacje refundacyjne	98
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	99
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	99
11. Opinie ekspertów	101
12. Kluczowe informacje i wnioski	102
13. Źródła	107
14. Załączniki	110

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

14.03.2014 r.
MZ-PLR-460-20517-2/MKR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Cetrotide (cetrotreliks), 0,25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, kod EAN: 5909990488926.

Wnioskowane wskazanie: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 - lek stosowany w ramach programu lekowego
 - lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 - lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

■

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■

■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Merck Sp. z o. o.
Ul. Jutrzenki 137
02-231 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck Serono Europe Ltd.
56, Marsh Wall
London
E14 9TP
United Kingdom

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. AbbVie Polska Sp. z o. o. – Lucrin Depot (octan leuproreliny), Lucrin PDS (octan leuproreliny);
 2. Astellas Pharma Sp. z o.o. - Eligard 7,5 mg (leuprorelina), Eligard 22,5 mg (leuprorelina), Eligard 45 mg (leuprorelina);
 3. AstraZeneca UK Ltd. – Zoladex (goserelina);
 4. Ferring GmbH - Decapeptyl 0,1 mg (tryptorelina), Decapeptyl 0,5 mg (tryptorelina), Decapeptyl Depot (tryptorelina), Gonapeptyl Daily (tryptorelina), Firmagon 80 mg (degareliks), Firmagon 120 mg (degareliks)
 5. Ipsen Pharma - Diphereline 0,1 mg (tryptorelina), Diphereline SR 3,75 (tryptorelina), Diphereline SR 22,5 mg (tryptorelina);
 6. N.V. Organon – Orgalutran (ganireliks);
 7. Orion Corporation – Vantas 50 mg (histrelina);
 8. Sandoz GmbH – Leuprostin 3,6 mg (leuprorelina), Leuprostin 5 mg (leuprorelina).
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Cetrotide (cetoreliks), 0,25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, kod EAN: 5909990488926** we wskazaniu: **zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu**, wpłynął do AOTM dnia 17 marca 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20517-2/MKR/14, 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:

- Cetrotide[®] (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;
- Cetrotide[®] (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza kliniczna, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;
- Cetrotide[®] (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;
- Cetrotide[®] (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;
- Cetrotide[®] (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących refundacji produktu leczniczego Cetrotide (cetoreliks).

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologiami lekowymi wcześniej ocenianymi przez Agencję i stanowiącymi potencjalny komparator dla technologii wnioskowanej były produkty lecznicze: Orgalutran (ganireliks), antagonistą GnRH, [REDACTED] oraz Zoladex (goserelina) i Gonapeptyl Daily (tryptorelina), tj. leki z grupy agonistów GnRH.

Produkt leczniczy Orgalutran był oceniany w styczniu 2014 r. we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Rada Przejrzystości jak również Prezes AOTM stwierdzili zasadność włączenia przedmiotowej technologii na listę leków refundowanych. Produkt leczniczy Zoladex oceniany był natomiast w sierpniu 2013 r. we wskazaniu: rozród wspomagany. Zarówno Rada Przejrzystości jak również Prezes AOTM nie zarekomendowali włączenia przedmiotowego produktu leczniczego na listę leków refundowanych ze środków publicznych. Ostatnia spośród potencjalnych technologii alternatywnych (wskazana do stosowania w rozważanym wskazaniu oraz dopuszczona do obrotu na terytorium RP), produkt leczniczy Gonapeptyl Daily we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującemu (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART), była przedmiotem oceny Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTM w lutym 2014 r. W tym przypadku stwierdzono zasadność włączenia ww. technologii na listę leków refundowanych w przedmiotowym wskazaniu.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Antagoniści GnRH			
<p>Orgalutran (ganireliks), roztwór do wstrzykiwań we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu</p>	<p>Stanowisko RP nr 11/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, w ramach odrębnej grupy limitowej obejmującej agonistów i antagonistów GnRH. Sugerowany poziom odpłatności ze strony pacjenta 50%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ganireliksu w omawianym wskazaniu. Lek posiada porównywalną efektywność kliniczną z innymi antagonistami, jak i agonistami GnRH przy nieco mniejszych kosztach terapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, [REDAKTOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ganireliksu w omawianym wskazaniu [REDAKTOWANE]. 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.”</p>
Agoniści GnRH			
<p>Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu: rozród wspomagany</p>	<p>Stanowisko RP nr 177/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., we wskazaniu: rozród wspomagany.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości uważa, że we wskazaniu rozród wspomagany, dostępne są w Polsce tańsze schematy leczenia o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej, akceptowane przez pacjentki jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania. Zoladex w implancie podskórnym długotrwale blokuje wydzielanie gonadotropin co wymusza stosowanie większych dawek leków w celu osiągnięcia kontrolowanej stymulacji jajczkowania.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex, goserelinum, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp-strz., kod EAN: 5909990082315 we wskazaniu rozród wspomagany.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex, goserelinum, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp-strz. we wskazaniu: rozród wspomagany, z uwagi na dostępność w Polsce we wnioskowanym wskazaniu tańszych schematów leczenia, o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej i o mniejszej liczbie powikłań (wnioskowany lek jest tańszy od komparatora podstawowego należącego do grupy agonistów GnRH – tryptoreliny, przy braku różnic istotnych statystycznie w efektywności klinicznej).</p>

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Gonapeptyl Daily (tryptorelina), roztwór do wstrzykiwań, we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującemu (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART)</p>	<p>Stanowisko RP nr 55/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 52/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującemu (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART) z poziomem odpłatności 50%, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla antagonistów i agonistów GnRH. Rada Przejrzystości uznaje proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Tryptorelina jest lekiem powszechnie stosowanym w ramach technik wspomaganego rozrodu. Skuteczność i bezpieczeństwo leku są wystarczająco udokumentowane. Zalecany jest w tzw. długich protokołach stymulacji jajczkowania.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily, triptorelinum, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml, we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wnioskowanym wskazaniu z poziomem odpłatności 50%, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla antagonistów i agonistów GnRH. Proponowany instrument dzielenia ryzyka wydaje się być niewystarczający.</p> <p>Tryptorelina jest lekiem stosowanym w ramach technik wspomaganego rozrodu. Skuteczność i bezpieczeństwo leku są wystarczająco udokumentowane.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Według 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 [WHO 2013].

Epidemiologia

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 [ESHRE 2013]. 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. [PTG 2012, Kurzawa 2010].

W programie zdrowotnym dla Częstochowy na lata 2012-2014 liczbę par z problemem niepłodności szacuje się na 1,2 – 1,3 mln oraz ocenia się, że spośród nich leczenia metodami IVF/ICSI wymaga około 25 tysięcy par rocznie [PTMR]. W obowiązującym ministerialnym programie zdrowotnym „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” mówi się o 1,35 – 1,5 mln bezpłodnych par. Szacuje się, że dla ok. 50% par leczących się z powodu niepłodności pomocą może być metoda inna niż technika „in vitro” [MZ 2013].

Etiologia i patogeneza

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.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

zaniknąć całkowicie [Radwan 2011]. Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne [Kurzawa 2010]. Ważną przyczyną niepłodności są też przebyte zakażenia (głównie *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoea*), które zalicza się do podstawowych przyczyn niepłodności mechanicznej. Nie bez znaczenia są też czynniki związane ze stylem życia takie jak palenie papierosów, spożywanie alkoholu, nadmierny stres, otyłość. W ok. 15% przypadków nie udaje się ustalić czynnika ograniczającego płodność, co określa się mianem niepłodności idiopatycznej [Bączkowski 2012].

Klasyfikacja

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 [MZ 2013].

Obraz kliniczny

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka lub niezdolność do donoszenia przez kobietę ciąży zakończonej żywym urodzeniem. [WHO 2013]

Diagnostyka

Specyfika diagnostyki polega na weryfikacji czynnika męskiego i żeńskiego. Należy wziąć pod uwagę m.in. uwarunkowania zdrowotne, indywidualny profil partnerów oraz wiek. Do oceny niepłodności pary są również niezbędne przeszłość zdrowotna i aktualne badania. Diagnostyka może obejmować następujące elementy: wywiad oraz badanie przedmiotowe, badania hormonalne, immunologiczne, genetyczne i bakteriologiczne, USG, HSG, endoskopię (laparoskopię, histeroskopię), badania nasienia. Istotne w rozpoznaniu i leczeniu przyczyn niepłodności jest wykonanie badania stężenia progesteronu, oznaczone w celu stwierdzenia wystąpienia owulacji, jej braku, terminu wystąpienia owulacji czy też w celu potwierdzenia niewydolności fazy lutealnej. U 1/3 kobiet przyczyną niepłodności i powikłań w ciąży może być stan zapalny w jajowodach wywołany bakterią *Chlamydia trachomatis*. Podstawową metodą diagnozowania jest reakcja łańcuchowej polimerazy (PCR) oraz metody immunoenzymatyczne wykrywające antygen lub przeciwciała [Kurzawa 2010].

Leczenie i cele leczenia

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych [Bączkowski 2012]. Zgodnie z wytycznymi NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z roku 2013 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: 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 [PTG 2012]. ART obejmują:

a) proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- inseminacja wewnątrzmaciczna (ang. *Intra-Uterine Insemination*, IUI) – która pozwala na ominięcie przyczyn niepłodności, takich jak czynnik szyjkowy, zaburzenia owulacji, obniżone parametry nasienia. Podczas terapii pacjentka może być poddana hormonalnej stymulacji lekami: cytrynianem klomifenu, FSH lub oboma jednocześnie [Kurzawa 2010];

b) zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro Fertilization*, IVF) – które cechuje najwyższa skuteczność spośród wszystkich metod;

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

- docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*, ICSI);
- mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ang. *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*, ICSI-PESA) lub jądra (ang. *Testicular Sperm Aspiration*, ICSI-TESA).

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*, COH), tj. indukcja jednoczesnego dojrzewania wielu pęcherzyków jajnikowych (Kuczyński 2005). 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:

1. Agoniści/antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. *gonadotropin-releasing hormone agonists/antagonists*) – mające na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej oraz obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki;
2. Gonadotropiny – umożliwiające wzrost pęcherzyków jajnikowych.

Wymienione powyżej substancje łączone są w 3 schematach, których wybór dokonywany jest w zależności od wieku pacjentki, poziomu FSH i AMH w surowicy krwi oraz obrazu jajników w USG.

Schemat 1: Protokół długi z agonistą gonadoliberyny (GnRH-a)

Pacjentce podaje się agonistę gonadoliberyny (GnRH-a) w formie *depot* lub w formie krótkodziałającej od 21-25 dnia cyklu (najczęściej w połowie fazy lutealnej). Uzyskiwana jest desensybilizacja przysadki, co potwierdza się przez oznaczenie stężenia estradiolu i badanie USG. Stan ten osiągnąć jest po ok. 7-14 dniach.

Schemat 2: Protokół krótki z GnRH-a

Protokół może mieć zastosowanie u pacjentek z grupy „słabo odpowiadających na stymulację”. Od 2 dnia cyklu pacjentka otrzymuje agonistę gonadoliberyny, ale przyjmuje go krócej i w mniejszej dawce, niż w protokole długim. Uzyskane wyciszenie przysadki nie jest więc tak głębokie jak w protokole długim z GnRH-a. Przez pierwsze dni podawania GnRH-a występuje uwolnienie endogennego FSH i LH, tzw. efekt *flare-up*. Następnie ciągłe stosowanie GnRH-a doprowadza do desensybilizacji przysadki w kolejnych 2-3 dniach.

W wyniku codziennego stosowania GnRH-a nie występuje endogenne pik LH. Po efekcie *flare-up* należy rozpocząć podawanie gonadotropin.

Schemat 3: Protokół krótki z antagonistą GnRH

Protokół jest alternatywą w stosunku do protokołu długiego z GnRH-a w grupie kobiet „słabo odpowiadających na stymulację” lub ze względów organizacyjnych nieakceptujących protokołu długiego. Pacjentka przyjmuje antagonistę gonadoliberyny już w czasie stymulacji gonadotropinami. Spadek aktywności przysadki jest równie silny jak w protokole długim, ale może zostać uzyskany dużo szybciej – natychmiast po podaniu antagonisty. Stymulację owulacji rozpoczyna się podaniem gonadotropin od 2 dnia cyklu, a antagonistę podaje się po kilku dniach stymulacji aby zapobiec endogennemu pikowi LH.

Początkowo do stymulacji wykorzystywano jedynie gonadotropiny, ale wówczas około 20% stymulowanych cykli przed IVF było przerywanych z powodu przedwczesnego wyrzutu LH¹. W większości klinik dąży się do minimalizacji przedwczesnego wyrzutu LH poprzez wykorzystanie zjawiska regulacji w dół przysadki. Aby to osiągnąć, w późnych latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku wprowadzono do schematów IVF analogi GnRH, które stały się standardowym elementem schematów stymulacji w większości ośrodków na świecie. Zastosowanie agonistów GnRH w celu zapobiegania przedwczesnemu wyrzutowi LH zmniejszyło częstość przerwania procedury do około 2%, a jednocześnie zwiększyło częstość ciąż przypadających na cykl IVF.

Zastosowanie kliniczne agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę opiera się na ich zdolności odwracalnego blokowania wydzielania gonadotropin, co zapobiega przedwczesnemu wyrzutowi LH. Agoniści GnRH po podaniu powodują wyrzut i zwiększenie stężenia (efekt *flare-up*) endogennych gonadotropin FSH i LH z przysadki mózgowej. Utrzymujące się stałe stężenie GnRH doprowadza do spadku liczby receptorów GnRH i supresji przysadki (*down-regulation*), co wiąże się ze spadkiem stężenia endogennego FSH i LH oraz brakiem wrażliwości komórek FSH/LH tropowych na wzrost stężenia estradiolu co zapobiega wyrzutowi LH (desensybilizacja).

¹ Wyrzut LH, który ma miejsce przed osiągnięciem pełnej dojrzałości przez pęcherzyk jajnikowy, może spowodować przedwczesną luteinizację komórek ziarnistych. Dodatkowo, przedwczesny wyrzut LH może zaburzyć dojrzewanie komórek jajowej.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Odmienne są mechanizmy działania antagonistów GnRH - antagoniści dają natychmiastowy efekt w postaci konkurencyjnej blokady receptorów GnRH, mianowicie wiążą się kompetycyjnie z receptorami przysadki mózgowej i w krótkim czasie doprowadzają do desensybilizacji i zahamowania sekrecji oraz produkcji gonadotropin [z powodu blokady receptorów dla GnRH przez podanie antagonisty stężenia LH (i w mniejszym zakresie FSH) gwałtownie spadają]. Mechanizm działania antagonistów GnRH nie powoduje efektu *flare-up* – jednorazowego wyrzutu gonadotropin, gdyż receptor dla GnRH jest blokowany natychmiastowo, a powrót przysadki do pierwotnej funkcji z użyciem antagonisty następuje w niespełna 24 godziny. Część gruczołowa przysadki utrzymuje swoją zdolność do odpowiedzi na pobudzenie przez GnRH (odpowieź przysadkowa). Bezpośrednie i szybkie działanie antagonistów GnRH, zależne od dawki zahamowanie wydzielania LH i FSH oraz szybki powrót funkcji przysadki po przerwaniu stosowania leku mogą ułatwić stymulację jajczkowania w procedurze IVF.

Według indeksu leków WHO [ATC/DDD Index 2013] do leków z grupy agonistów hormonów uwalniających gonadotropinę należą: **goserelina, leuprorelina, tryptorelina, busarelina i histrelina** (kod ATC: L02AE, Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę) oraz **nafarelina i gonadorelina** (kod ATC: H01CA, Hormony uwalniające gonadotropinę). W Polsce finansowane są obecnie jedynie goserelina, leuprorelina i tryptorelina (w ramach leczenia nowotworów złośliwych, a leuprorelina i tryptorelina również w ramach programu lekowego leczenia przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci), z których tylko goserelina i tryptorelina są wskazane w przygotowaniu do rozrodu wspomaganego. Leuprorelina jest zarejestrowana do stosowania zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, ale poza analizowanym wskazaniem. W Polsce dostępna jest również histrelina, ale stosowana jest ona w leczeniu paliatywnego zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Busarelina, nafarelina i gonadorelina nie są zarejestrowane do stosowania u ludzi w Polsce.

Natomiast według indeksu leków WHO (ATC/DDD Index 2013) do grupy H01CC (Antagoniści hormonów uwalniających gonadotropinę) należą wnioskowany **cetoreliks** oraz **ganireliks**, natomiast do grupy L02BX (Inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze) – **abareliks, degareliks i abirateron**, przy czym abareliks nie jest zarejestrowany do stosowania u ludzi w Polsce, a abirateron choć należy do grupy L02BX (Inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze), to jednak nie należy do antagonistów hormonów uwalniających gonadotropinę (jest inhibitorem biosyntezy androgenów). W Polsce dostępne są preparaty degareliksu, cetoreliksu i ganireliksu. Degareliks finansowany jest w Polsce w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego, jednak nie ma wskazań do stosowania u kobiet. Wnioskowany produkt leczniczy – **cetoreliks** zarejestrowano we wskazaniu: **zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje zwiększenie liczby komórek jajowych i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu**. Ganireliks natomiast zarejestrowany jest we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu lutemizującego (LH) u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, które zgodne jest ze wskazaniem wnioskowanym we wniosku refundacyjnym. Obecnie leki te nie są w Polsce refundowane.

Po regulacji w dół przysadki następuje kolejny etap procedury, wspólny dla wszystkich protokołów, a mianowicie podanie gonadotropin, które stymulują jajniki do uzyskania wzrostu pęcherzyków jajnikowych z dojrzałymi komórkami jajowymi oraz pobudzają endometrium do wzrostu koniecznego dla przyjęcia zarodka. Stymulacja hormonalna kończy się gdy pęcherzyki w jajnikach osiągną odpowiednią wielkość (17-20 mm), co zwykle ma miejsce po 7-14 dniach przyjmowania leku. Pacjentka powinna wtedy otrzymać ludzką gonadotropinę kosmówkową (ang. *Human Chorionic Gonadotropin*, hCG), powodującą uwolnienie się komórek jajowych do płynu w pęcherzykach Graffa. Po 34-36 godz. wykonać należy punkcję jajników i pobrać komórki jajowe. Od pierwszego dnia po pobraniu komórek jajowych do dnia testu ciążowego, wykonanego 14 dni po punkcji, pacjentka powinna przyjmować gestageny [Wolczyński 2007].

Wybór protokołu jest sprawą indywidualną, ale wykazano, że kobiety z dobrym rokowaniem mają większą szansę na ciążę po zastosowaniu protokołu długiego, który jest najczęściej stosowany. U kobiet z gorszym rokowaniem (starsze, z małą rezerwą jajnikową, palące) lepsze wyniki mogą być oczekiwane po protokołach krótkim oraz krótkim z antagonistą [Radwan 2007].

Oprócz opisanych protokołów istnieją jeszcze, chociaż są bardzo rzadko stosowane, protokoły:

- z cytrynianem klomifenu (CC) (możliwe łączenie z gonadotropinami) - pacjentka zaczyna przyjmować CC między 2 a 5 dniem cyklu. Doniesienia na temat skuteczności tego protokołu oraz ryzyka przedwczesnego piku LH nie są znane [Radwan 2007];
- ultra długi – stosowanie agonisty GnRH trwa znacznie dłużej niż w protokole długim, ale czas ten nie jest dokładnie określony. Ma zastosowanie głównie u pacjentek z zespołem jajników wielotorbielowatych (PCOS) [Kuczyński 2005];

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

- ultra krótki – zaprzestaje się podawania agonisty GnRH jeszcze przed osiągnięciem desensybilizacji przysadki [Radwan 2007].

Należy podkreślić, że stymulacja jajników wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS) wymagającego niekiedy intensywnej opieki w warunkach szpitalnych. **U kobiet, u których ryzyko OHSS jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH [PTG 2012].**

Przebieg naturalny i rokowanie

Szacuje się, że w populacji zawierającej również niepełne pary 84% kobiet zajdzie w ciążę po 12 miesiącach regularnego współżycia (2-3 razy w tygodniu), po dwóch latach 92%, a po trzech 93%. Choć niepełność nie stanowi poważnego problemu społecznego, ma istotne konsekwencje psychologiczne i ekonomiczne, zarówno na poziomie osobistym, jak i socjalnym. Z punktu widzenia szerszego systemu społecznego bezdzietność to powód do traktowania małżeństwa jako dysfunkcyjnego. Jeśli długotrwałe leczenie tradycyjnymi metodami nie kończy się sukcesem, tzn. urodzeniem dziecka, to u niepełnych kobiet pojawia się frustracja o charakterze społecznym, psychicznym i egzystencjalnym. Niepokój, lęk oraz poczucie braku akceptacji społecznej mogą prowadzić do wtórnych zaburzeń seksualnych, co może nasilać istniejące objawy psychopatologiczne [Radwan 2011, Bieber 2009].

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 pacjentek (<35 r.ż.) [ESHRE 2013]. Skuteczność terapii zależy od wielu czynników, m.in. od wieku kobiety, jej masy ciała, towarzyszących chorób, odpowiedzi na stymulację hormonalną, jakości nasienia partnera i doświadczenia ośrodka w którym wykonywany jest zabieg.

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	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
Substancja czynna	cetoreliks
Droga podania	podskórną
Mechanizm działania	Cetoreliks hamuje wydzielanie LH i FSH przez przysadkę mózgową w sposób zależny od dawki. Opóźnia on wyrzut LH u kobiet, a w konsekwencji owulację.

Produkt leczniczy Cetrotide dostępny jest również w Polsce w opakowaniu zawierającym 7 ampułko-strzykawek: Cetrotide (cetoreliks), 0,25 mg, kod EAN 5909990488919. Dodatkowo dopuszczona do obrotu na terytorium RP jest również następująca postać: Cetrotide (cetoreliks), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 mg, kod EAN 5909990489015.

[ChPL Cetrotide, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf]

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
-------------------------	-----------

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. i 2. 13.04.1999 r.
Wnioskowane wskazanie	Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuję pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zawartość jednej fiołki (0,25 mg cetoreliksu) podaje się raz dziennie, w odstępach 24-godzinnych, rano lub wieczorem. Leczenie należy rozpocząć piątego lub szóstego dnia stymulacji jajników gonadotropinami (w podaniu porannym) lub piątego dnia stymulacji (w podaniu wieczornym).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakiegokolwiek strukturalne analogi GnRh, zewnątrzpochodne hormony peptydowe lub mannitol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; na którąkolwiek substancję pomocniczą (woda do wstrzykiwań); • Ciąża i laktacja; • Kobiety po menopauzie; • Pacjentki z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

[Pharmaceuticals Community Register, ChPL Cetrotide]

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

[źródło: wniosek o objęcie refundacją]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 2 kwietnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi hormonu luteinizującego wśród kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *infertility, ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation, assisted reproductive technique*), nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
 - Belgian Health Care Knowledge Centre [[kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be/)];
 - National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov];
 - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality amerykańskiego Department of Health and Human Services [www.ahrq.gov];
 - Centre for Reviews and Dissemination, University of York [<http://www.york.ac.uk/>];
 - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
 - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
 - ECRI Institute [<https://www.ecri.org/>];
 - East Lancashire Medicines Management Board [<http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/>];
 - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemem niepłodności:
 - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne [<http://www.poltowgin.pl/>];
 - European Society of Human Reproduction and Embryology [<http://www.eshre.eu/>];
 - Society for Reproductive Endocrinology and Infertility [<http://www.socrei.org/>];
 - The American Fertility Association [<http://www.theafa.org/>];
 - International Federation of Fertility Societies [<http://www.iffs-reproduction.org/>].

W trakcie wyszukiwania odnaleziono cztery dokumenty (polski, europejski, brytyjski oraz francuski) poświęcone wytycznym klinicznym dotyczącym kontrolowanej stymulacji jajników, spośród których bezpośrednio do problemu przedwczesnego wzrostu stężenia LH odnoszą się dwa (NICE 2013, Prescrire 2001). Oba zgodnie przypisują większe korzyści ze stosowania agonistów GnRH w protokole długim w porównaniu z protokołem krótkim, natomiast leczenie oparte na antagonistach GnRH na równi z leczeniem opartym na agonistach GnRH zaleca tylko NICE, którego wytyczne oparte są na bardziej aktualnych danych. Prescrire w rekomendacji z 2001 r. odwołuje się do braku wystarczającej liczby wysokiej jakości badań potwierdzających skuteczność antagonistów GnRH. Wytyczne polskie (PTG 2012) jako metody stymulacji jajników w leczeniu bezpłodności wymieniają zarówno agonistów jak i antagonistów GnRH. Wybór schematu leczenia należy oprzeć na indywidualnych cechach pacjentki. Dwie rekomendacje dodatkowo zwracają uwagę na potrzebę dostosowania rodzaju leczenia do źródła zaburzeń płodności (ESHRE 2008, NICE 2013).


Tabela 5. Interwencje rekomendowane we wskazaniu: Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), 2012	<p>W stymulacji mnogiego jajczkowania stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> Protokół z agonistami GnRH: <ol style="list-style-type: none"> Protokół krótki (agonista podawany od 1. dnia cyklu, a gonadotropiny od 2. dnia); Protokół długi (agonista podawany od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włączane po miesiączce); Protokół z antagonistami GnRH (antagonista włączany 6. dnia cyklu stymulowanego gonadotropinami). <p>Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH.</p>
Europa	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2008	<p>Rodzaj interwencji indukującej owulację jest wybierany zgodnie z etiologią zaburzeń:</p> <ol style="list-style-type: none"> Kobietom z niskim lub wysokim BMI powinno być najpierw zaoferowane poradnictwo w zakresie nawyków żywieniowych i stresu. Jest to również ważne dla osób cierpiących na zespół policystycznych jajników, u których może nastąpić wznowienie owulacji wraz z utratą wagi. CC (cytrynian klomifenu) pozostaje pierwszą linią leczenia i może być podawany do 12 miesięcy. Pacjenci powinni zostać poinformowani o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. U kobiet z cyklami bezowulacyjnymi z zespołem policystycznych jajników i BMI > 25, które nie odpowiedziały na leczenie klomifenem w monoterapii, można dodatkowo zaoferować metforminę. Terapia gonadotropinami jest odpowiednia dla kobiet, u których nie uzyskano owulacji lub poczęcia za pomocą terapii antyestrogenowej (cytrynian klomifenu), lub z niewydolnością lub zaburzeniem podwzgórza. Dla tej ostatniej grupy odpowiednia jest również terapia pulsacyjna LHRH, która związana jest z mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej. Niemniej jednak, każdy ośrodek przeprowadzający indukcję jajczkowania przy użyciu gonadotropin powinien posiadać urządzenia do regularnego monitorowania ultradźwiękami i doświadczenie w monitorowaniu takich cykli. Kobietom z hiperprolaktynemią należy zaoferować leczenie agonistą dopaminy, takim jak bromokryptyna lub kabergolina po sprawdzeniu czynności tarczycy i uregulowaniu wszelkich anomalii.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013	<ol style="list-style-type: none"> Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa - podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) powinno zostać zaoferowane pulsacyjne podawanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub gonadotropin z aktywnością hormonu luteinizującego, ze względu na ich skuteczność w indukcji owulacji. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka - głównie zespół policystycznych jajników) należy oferować leczenie cytrynianem klomifenu, metforminą lub ich kombinacją, biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane, łatwość i sposób stosowania, BMI kobiety oraz potrzebę monitorowania. W procesie zapobiegania przedwczesnemu wystąpieniu wzrostu poziomu hormonu luteinizującego w procedurze IVF należy stosować zarówno schematy oparte na agonistach GnRH jak również antagonistach GnRH; Agoniści GnRH powinni być wykorzystywani w leczeniu kobiet o niskim ryzyku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników. Stosując w trakcie procedury IVF schemat oparty na agonistach GnRH należy używać długiego protokołu leczenia.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
Francja	Prescrire, 2001	Jako jedyny sposób uniknięcia przedwczesnego wzrostu LH prowadzącego do owulacji wymienia się stosowanie analogów GnRH (tryptorelina, buserelina) w długim protokole dawkowania (pierwsza iniekcja w 1. dniu cyklu bądź w środku drugiej połowy cyklu poprzedzającego stymulowany cykl) bądź protokole krótkim (iniekcja w 1. lub 2. dniu cyklu na początku stymulacji), z czego protokół długi wydaje się przynosić najlepsze efekty leczenia. W momencie publikacji stwierdzono zbyt małą liczbę dostępnych dowodów świadczących na korzyść wprowadzenia do leczenia antagonisty GnRH – cetoreliksu.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Analogi GnRH – 60% Antagoniści 40 % w tym Cetrotide 30 % Orgalutran 10%”	„W mojej ocenie stosowane dotychczas technologie będą stosowane w podobnych odsetkach około 60% agoniści i około 40% antagoniści. Proporcje cetrotide do orgalutranu będą porównywalne”	„Stymulacja mnogiego jajczkowania z antagonistą GnRH”	„W protokole długim analog GnRH, ale analizy mówią o porównywalnych wynikach z protokołami z antagonistami.”	„Rekomenduje się protokoły zarówno z analogiem GnRH jak i antagonistą GnRH dostosowane do wieku pacjentki jej rezerwy jajnikowej, przyczyn niepłodności oczekiwanej pacjentki.”
Dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński	„Tylko inny antagonist – ganirelix. Brak wiarygodnych danych epidemiologicznych.”	Prawdopodobny wzrost odsetka protokołów stymulacji jajczkowania z antagonistą kosztem protokołów z analogami GnRH w programach zapłodnienia pozaustrojowego.”	„Brak, tylko antagoniści GnRH.”	„Tylko antagoniści GnRH, brak innych preparatów.”	„Antagoniści GnRH.”


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„(...) Protokoły z analogami agonistycznymi GnRH (gonadotropiny i głównie tryptorelina, możliwe zastosowanie busareliny, leuproreliny, nafareliny i gosereliny) 70-80% (7000 (obecnie) – 7200 (w przyszłości) cykli rocznie). Protokoły z analogami antagonistycznymi GnRG (gonadotropiny i cetorelix albo ganirelix) 20-30% (3000 (obecnie) – 7200 (w przyszłości) cykli rocznie)”</p>	<p>„Brak aktywnego leczenia Inseminacja domaciczna Kontrolowana stymulacja jajników z analogiem agonistycznym GnRH”</p>	<p>„brak”</p>	<p>„Badania naukowe przeprowadzone w zgodzie z <i>evidence based medicine</i> pokazują porównywalną skuteczność protokołów długich z analogami agonistycznymi GnRH z protokołami z analogami antagonistycznymi GnRH. Opublikowano prace przedstawiające taką samą lub nieznacznie wyższą skuteczność protokołów długich agonistycznych w stosunku do antagonistycznych. Metaanalizy bazy Cochrane wskazują już jednak na brak różnic w zakresie skuteczności tych protokołów. Protokoły krótkie i ultrakrótkie z analogami są mniej skuteczne. Jak wynika z tych metaanaliz, stosowanie protokołów z analogami antagonistycznymi ma jednak przewagę nad protokołami długimi z analogami agonistycznymi w zakresie wygody stosowania, kosztów i bezpieczeństwa, wiąże się bowiem z mniejszym zużyciem gonadotropin, krótszym czasem stymulacji i mniejszą częstością występowania OHSS.”</p>	<p>Jak w punkcie dotyczącym technologii medycznej uważanej za najskuteczniejszą w danym wskazaniu.</p>

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu niepłodności

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Gonadotrophin um chorionicum	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	5909990 713530	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	18,36	23,67	18,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹	30%	10,48
Gonadotrophin um chorionicum	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	5909997 077086	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	13,77	18,85	18,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹	30%	5,66
Progesteronu m	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990 569380	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ² <u>Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:</u> Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
	Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	30 tabl.	5909991 076207	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	43,20	54,40	54,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ²	ryczałt	3,56
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	5909990 267422	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	11,58	14,70	8,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ³	ryczałt	9,33

¹ Zarejestrowane wskazania: indukcja owulacji w niepłodności spowodowanej brakiem owulacji lub upośledzeniem dojrzewania pęcherzyków; monitorowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego, zapobieganie niewydolności ciała żółtego [ChPL Pregnyl: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Pregnyl.pdf>]

² Zarejestrowane wskazania: stany niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesięczkowego, bolesnego miesiączkowania, cykli bezowulacyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowych krwawień macicznych, endometrioza, zapłodnienie *in vitro*, niepłodność związana z niedomogą lutealną, poronienia nawykowe i zagrażające na tle niedoboru przedmenopauzalnego, hormonalna terapia zastępcza, (Progesteron jest stosowany u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą, otrzymujących hormonalną terapię zastępczą, celem ochrony endometrium) [ChPL Luteina: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina.pdf>]

³ Zarejestrowane wskazania: zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego progesteronu, wtórny brak miesiączki, zespół napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowe krwawienia z dróg rodnych, niewydolność ciała żółtego, cykle bezowulacyjne, wspomagająco w leczeniu niepłodności np. w zapłodnieniu *in vitro* i innych technikach wspomaganego rozrodu, poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogennego progesteronu, zapobieganie rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej) [ChPL Luteina: http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina_podj.pdf]

Źródło: Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/12995/zaldoobw_20140224_poz42.pdf

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego [PTG 2012] w stymulacji mnogiego jajczkowania stosowany jest protokół krótki lub długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH, które cechują się podobnymi właściwościami farmakodynamicznymi.

Do grupy agonistów GnRH wg indeksu leków WHO [ATC/DDD Index 2013] zalicza się:

1. Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę: buserelina, leuprorelina, goserelina, tryptorelina i histrelina (kod ATC: L02AE);
2. Hormony uwalniające gonadotropinę: nafarelina i gonadorelina (kod ATC: H01CA).

Grupę antagonistów GnRH tworzą wg indeksu WHO:

1. Antagoniści hormonów uwalniających gonadotropinę: ganireliks i **cetoreliks** (kod ATC: H01CC);
2. Inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze: abareliks, degareliks i abirateron (kod ATC: L02BX).

Wszystkie z wyżej wymienionych substancji, cechując się podobnymi właściwościami farmakokinetycznymi, są potencjalnymi komparatorami dla wnioskowanej technologii. Spośród nich, zarejestrowane na terytorium RP do stosowania wśród ludzi są wyłącznie następujące:

1. Agoniści GnRH: leuprorelina, tryptorelina, histrelina;
2. Antagoniści GnRH: cetoreliks, ganireliks i degareliks [abirateron, choć należy do grupy L02BX, to jednak nie należy do antagonistów hormonów uwalniających gonadotropinę (jest inhibitorem biosyntezy androgenów)].

Finansowane w Polsce ze środków publicznych są:

1. goserelina (Zoladex we wskazaniach: nowotwory złośliwe - rak piersi i rak trzonu macicy; Zoladex LA we wskazaniu: nowotwory złośliwe - rak prostaty oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu);
2. tryptorelina [Decapeptyl Depot, Diphereline SR 11,25 oraz Diphereline SR 3,75 we wskazaniu: nowotwory złośliwe – rak prostaty oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu, a także w ramach programu lekowego: leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci (ICD-10: E 22.8)];
3. leuprorelina [Eligard, Leuprostin, we wskazaniu: nowotwory złośliwe – rak prostaty oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu; Lucrin Depot we wskazaniach: nowotwory złośliwe - rak piersi i rak trzonu macicy oraz nowotwory złośliwe - rak prostaty oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu, a także w ramach programu lekowego: leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci (ICD-10: E 22.8)].

Rejestrację we wskazaniach zgodnych z wnioskiem refundacyjnym, oprócz cetoreliksu, mają tylko leki zawierające następujące substancje czynne: **ganireliks**, **tryptorelina** oraz **goserelina**. Żadna z wymienionych substancji nie jest aktualnie refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

W AKL wnioskodawcy, jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej wskazano

W wyborze technologii komparatywnych kierowano się częstością stosowania poszczególnych substancji wchodzących w skład protokołów wykorzystujących antagonistów bądź agonistów w aktualnej praktyce klinicznej.

Informacje dotyczące częstości stosowania poszczególnych rodzajów protokołów uzyskano z ankiet skierowanych do ekspertów klinicznych zajmujących się problemem niepłodności. Na tej podstawie jako drugi z komparatorów

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.



Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
		<p>Wybór zasadny.</p>
		<p>Wybór zasadny.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili dodatkowo wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie odnośnych opracowań wtórnych. Wyszukiwanie główne przeprowadzono 26 sierpnia 2013 roku, natomiast 27 stycznia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące. Strategia wyszukiwania obejmowała hasła związane z rodzajem interwencji oraz typem poszukiwanych danych (metaanalizy i przeglądy systematyczne). Opracowaną strategię zaimplementowano do czterech baz informacji medycznej:

- Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- Embase,
- Medline (przez PubMed).

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Do przeglądu włączano wyłącznie publikacje, które zawierały metodykę wyszukiwania oraz syntezę i krytyczną ocenę wyników włączonych badań. Nie podano informacji dotyczących języka włączanych do przeglądu publikacji, na wyszukiwanie nie nałożono ograniczeń czasowych.

W toku wyszukiwania zidentyfikowano pięć przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu: [redacted]. W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, dnia 28.03.2014 r. w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanego wskazania, w których porównywano cetoreliks z technologiami komparatywnymi. W jego wyniku nie odnaleziono innych, poza włączonymi do analizy, publikacji spełniających kryteria włączenia.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną ganireliksu w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wszystkie z analizowanych przeglądów systematycznych poświęcone są zbadaniu różnic w efektywności klinicznej między protokołami stymulacji jajników, opartymi odpowiednio na antagonistach i agonistach GnRH, bez wyodrębniania wyników dla poszczególnych substancji wewnątrz tych grup. Sposób zaprojektowania włączonych badań wtórnych sugeruje, że poszczególne substancje z grup GnRH-a i GnRH-ant traktowane są przez autorów na równi pod względem efektywności – wyniki dotyczące wszystkich substancji z grupy antagonistów poddane są metaanalizie, podobnie postępuje się z substancjami z grupy agonistów. W związku z powyższym, żadna z publikacji nie skupia się wyłącznie na porównaniu cetoreliksu w zestawieniu z każdym potencjalnym komparatorem, a co za tym idzie wyniki wszystkich z włączonych badań wtórnych dotyczą szerszej perspektywy klinicznej niż wnioskowana.

Zidentyfikowany przez wnioskodawcę przegląd systematyczny [redacted] zawiera dane z badań, gdzie stymulacja jajników przeprowadzana była wśród pacjentek przygotowywanych do procedury IVF lub ICSI. Analiza ilościowa dla większości punktów końcowych została przeprowadzona na podstawie podziału danych na agonistów i antagonistów GnRH, bez wyszczególnienia na rodzaje badanych substancji leczniczych. W związku z powyższym, wyniki (zgodnie z celem przeglądu) podsumowują łączną efektywność terapeutyczną cetoreliksu [redacted] względem agonistów ([redacted]). Wskaźnik żywych urodzeń na randomizowaną kobietę został oszacowany na poziomie OR: 0,86 (95% CI: 0,69; 1,08), natomiast wynik dla cetoreliksu względem agonistów określono na poziomie OR: 0,89 (95% CI: 0,73; 1,19), Wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W przeglądzie Al-Inany 2011 oceniano również takie punkty końcowe jak: wskaźnik ciąż w toku (brak różnic istotnych statystycznie), wskaźnik ciąż klinicznych [wynik istotny statystycznie na korzyść agonistów: OR: 0,84 (95% CI: 0,75, 0,94)], wskaźnik poronień (brak różnic istotnych statystycznie), wskaźnik zapadalności na OHSS (wynik istotny statystycznie na korzyść antagonistów: RD: -0,03 (95% CI: -0,05, -0,02) oraz przerwanie cyklu leczenia [wynik istotny statystycznie na korzyść antagonistów: OR: 0,50 (95% CI: 0,33, 0,76)]. Autorzy przeglądu Al-Inany 2011 stwierdzili, że zgodnie z wynikami przeglądu warto zastanowić się nad zastąpieniem powszechnie preferowanego schematu leczenia agonistami GnRH w ramach protokołu długiego protokołem krótkim opartym na antagonistach.

W przeglądzie systematycznym [redacted] w których badano efektywność kliniczną protokołów opartych na GnRH-ant z protokołami opartymi na GnRH-a wśród kobiet ze słabą odpowiedzią na wcześniejsze cykle leczenia. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu była liczba pobranych oocytów i dojrzałych oocytów. W porównaniu GnRH-ant z GnRH-a (zarówno w protokole długim jak i krótkim), nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie względem liczby dojrzałych oocytów, zarówno w przypadku porównania z GnRH-a w krótkim protokole WMD: 0,07 (95% CI: -0,38; 0,53)] jak i w długim: [WMD: 0,32 (95% CI: -1,55; 2,19)]. Z kolei istotne statystycznie okazały się wyniki dotyczące liczby uzyskanych oocytów, gdzie wyniki różniły się między antagonistami a agonistami podawanymi w długim protokole [WMD: 1,12 (95% CI: 0,18; 2,05) – wynik na korzyść antagonistów], a także między antagonistami a agonistami podawanymi w krótkim protokole (WMD: -0,51 (95% CI: -0,99; -0,04) – różnica na korzyść agonistów]. Wśród drugorzędowych punktów końcowych nie wykazano żadnych różnic istotnych statystycznie.

Głównym celem przeglądu [redacted] było ustalenie zależności między uzyskaniem punktu końcowego w postaci żywego urodzenia a rodzajem substancji użytej do kontroli wzrostu stężenia LH u kobiet poddawanych stymulacji owulacji. Podczas gdy nie wykryto istotnie statystycznych różnic między interwencjami względem pierwszorzędowego punktu końcowego, znamieną okazała się być różnica w zależnościach między rodzajami stosowanych substancji a wzrostem stężenia LH. Metaanaliza wyników z sześciu RCT wykazała istotną przewagę agonistów GnRH. Prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu LH w grupie antagonistów było ponad ośmiokrotnie wyższe niż w grupie agonistów [OR: 8,27 (95% CI: 3,82; 17,90)], natomiast skoki LH występowały czterokrotnie częściej [OR: 4,05 (95% CI: 1,53, 10,72)]. Jak stwierdzają autorzy przeglądu, zaskoczeniem jest istotnie statystycznie wyższa częstotliwość występowania przedwczesnego wzrostu/skoku LH w przypadku stosowania antagonistów w porównaniu z agonistami GnRH, należy jednak zwrócić uwagę, że znaczna część raportowanych wzrostów poziomu LH zdarzyła się przed podaniem antagonisty GnRH, dlatego uznano, że należałoby rozważyć inicjację podawania leku wcześniej niż 6 dnia stymulacji.

Dwa ostatnie przeglądy włączone do analizy, [redacted], skupiają się na zbadaniu różnic w efektywności klinicznej między protokołami stymulacji owulacji stosowanymi wśród kobiet z PCOS w trakcie procedury IVF/ICSI. W publikacji Mancini 2011 przeanalizowano łącznie 5 RCT. Znamienność statystyczną wykazano dla różnicy między protokołami opartymi na GnRH-a a protokołami opartymi na GnRH-ant względem częstości występowania OHSS, gdzie OR: 0,47 (95% CI: 0,24; 0,92). Istotności statystycznej między dwoma porównywanymi grupami leków nie wykryto natomiast w przypadku wskaźnika uzyskanych ciąż i wskaźnika utraty ciąży. Autorzy przeglądu sugerują, że wśród chorych z PCOS nie

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

zauważa się różnic w skuteczności klinicznej między protokołem długim opartym na GnRH-a a protokołem opartym na GnRH-ant w zakresie testowanych zmiennych, jedyna korzyść z zastosowania GnRH-ant może wynikać z mniejszego ryzyka wystąpienia OHSS. Do odmiennych wniosków doszli autorzy przeglądu Pundir 2012, którzy również porównywali protokoły stymulacji za pomocą GnRH-ant z protokołami opartymi na GnRH-a stosowanymi w długim protokole. Z metaanalizy przeprowadzonej w jego ramach wynika, że protokoły oparte na antagonistach wykazują większą korzyść w porównaniu do protokołów opartych na agonistach stosowanych w długim protokole względem krótszego okresu stymulacji jajników [WMD: 0,74 (95% CI: 1,12; 0,36)] oraz niższej całkowitej dawki gonadotropin [WMD: 0,28 (95% CI: 0,43; 0,13)]. Ustalono również, że częstość występowania OHSS ciężkiego stopnia nie różni się między badanymi grupami, natomiast częstość występowania OHSS w stopniu umiarkowanym i ciężkim łącznie jest istotnie statystycznie niższa w grupie GnRH-ant.

Podsumowując, częstość występowania OHSS jest jedynym punktem końcowym, względem którego osiągnięto jednolite wnioski. W każdym z przeglądów, w których analizowano ten punkt końcowy (tj. [redacted]) autorzy twierdzą o wyższości protokołów stymulacji owulacji opartych na GnRH-ant nad protokołami opartymi na GnRH-a stosowanymi w długim protokole. Autorzy większości zidentyfikowanych przeglądów podkreślają silną potrzebę kontynuacji badań w przedmiotowym zakresie.

Wyniki uzyskane z powyższych przeglądów systematycznych mogą tylko w przybliżony sposób sugerować korzyści wynikające z leczenia wnioskowaną technologią medyczną. Charakter przeprowadzonej syntezy danych w opracowaniach uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków dotyczących bezpośrednio terapii z zastosowaniem wnioskowanej technologii, ze względu na fakt analizy ilościowej dla całej grupy antagonistów (wyniki prezentowane dla [redacted]) względem agonistów (również bez wyszczególniania poszczególnych substancji terapeutycznych). Dodatkowe utrudnienie we wnioskowaniu stanowi fakt włączenia do przeglądów badań, w których cetroreliks podawany był w różnych dawkach.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych w temacie leczenia niepłodności, na potrzeby AKL wnioskodawcy przeprowadzono systematyczny przegląd następujących źródeł danych:

- Medline (via PubMed),
- Cochrane Library,
- Embase,

z datą odcięcia 26.08.2013 r. Aktualizację wyszukiwania, zgodnie z informacjami podanymi w AKL, przeprowadzono 27.01.2014 r.

W procesie wyszukiwania autorzy AKL wnioskodawcy korzystali również z referencji odnalezionych badań pierwotnych i wtórnych oraz rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.controlled-trials.com). Zagadnienia związane z praktyką kliniczną w zakresie niepłodności konsultowano również z dziesięcioma ekspertami klinicznymi, z którymi nawiązano współpracę.

Do wyżej wymienionych, elektronicznych baz danych zaimplementowano strategię wyszukiwania badań pierwotnych, zaprojektowaną iteracyjnie. Wykorzystane słowa kluczowe ograniczały się do rodzaju badanej interwencji oraz typu poszukiwanych dowodów naukowych (randomizowane badania kliniczne). Nie stosowano słów kluczowych zawężających wyniki względem problemu zdrowotnego, potencjalnych komparatorów czy też punktów końcowych. Skutkowało to otrzymaniem odpowiednio czułej strategii wyszukiwania. Strategia dla baz Cochrane oraz Embase została zaprojektowana prawidłowo, natomiast w strategii dla bazy PubMed zidentyfikowano błąd związany z zastosowaniem operatorów logicznych – operator został użyty względem błędnych wierszy wyszukiwania, co nieznacznie zawężyło uzyskane wyniki. W związku z powyższym dnia 27.03.2014 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne dla baz Cochrane Library oraz Embase (przez Ovid), natomiast dla bazy PubMed przeprowadzono pełne wyszukiwanie. W jego wyniku nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Wyszukiwanie oraz selekcja uzyskanych wyników zostały przeprowadzone przez dwóch niezależnie pracujących analityków, a w razie zaistniałych rozbieżności, konsensus osiągnęto z udziałem trzeciego badacza. Do analiz załączono diagram PRISMA skupiający rekordy z baz głównych, który przedstawia wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach. Do analiz załączono również kompleksowe zestawienie odrzuconych w trakcie przeglądu dowodów naukowych łącznie z opisem powodów ich wykluczenia z przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Kobiety z niepłodnością, poddane kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.	-	-
Interwencja	Cetrotreliks stosowany w ramach protokołu stymulacji przy użyciu egzogennych gonadotropin (protokół z antagonistą) w dawkach zalecanych	-	Mając na względzie treść wniosku refundacyjnego, AOTM sugeruje ocenę efektywności klinicznej cetrotreliksu na podstawie prób, w których oceniana interwencja stosowana jest w dawce 0,25 mg/d . Inna zarejestrowana dawka cetrotreliksu, tj. 3 mg, charakteryzuje się inną formą podania (jednorazową), niezgodną z wnioskiem o objęcie refundacją.
Komparatory		-	Patrz – Tabela 8.
Punkty końcowe	Liczba pobranych oocytów, czas kontrolowanej hiperstymulacji jajników, częstość przerwania hiperstymulacji, zużycie gonadotropin, odsetek zapłodnień i implantacji, odsetek ciąż klinicznych i trwających, odsetek żywych urodzeń, odsetek poronień, częstość występowania OHSS, ocena bezpieczeństwa.		
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją w postaci pełnych tekstów.	-	-
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Brak ograniczeń czasowych.	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa cetrotreliksu włączono łącznie 18 randomizowanych badań klinicznych, w tym jedną próbę dotyczącą porównania cetrotreliksu

13 spośród odnalezionych publikacji poświęconych jest porównaniu

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[redacted]. Należy jednak zaznaczyć, że wymienione badania różnią się pod względem zastosowanych protokołów leczenia. **Jedynym badaniem, w którym stosuje się cetoreliks w schemacie i dawce zgodnej z ChPL jest badanie [redacted], gdzie cetoreliks podawano w stałej dawce 0,25 mg w wielokrotnym podaniu (podanie stałe, wielokrotne).** W pozostałych próbach klinicznych badana jest efektywność kliniczna cetoreliksu w stałej ale jednorazowej dawce leku lub też w zmiennej wielokrotnej dawce.

Dodatkowo, do analizy efektywności klinicznej włączono 4 próby porównujące [redacted]

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z ww. badań, natomiast wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

W poniższej tabeli (Tabela 11) przedstawiono charakterystykę wszystkich 18 prób klinicznych włączonych przez wnioskodawcę do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cetoreliksu.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej efektywności klinicznej wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

^a Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu: I stopień (1-5 punktów), II - 6-15 pkt., III - 16-40 pkt. i IV – powyżej 40 pkt; punkty przyznaje się odpowiednio biorąc pod uwagę: lokalizację, wielkość i głębokość naciekania ognisk endometriozy, obecność zrostów i torbieli endometrialnych; ^b próba, obejmująca populację dawców oocytów

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Selekcja badań oraz analiza danych dotycząca skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cetoreliksu prowadzona była niezależnie przez dwóch badaczy, którzy zdecydowali o włączeniu do analizy 18 pierwotnych badań klinicznych. Wszystkie z włączonych do analizy głównych prospektywnych, randomizowanych, otwartych badań kontrolowanych przeprowadzono w układzie grup równoległych. Włączone do analizy wnioskodawcy dowody naukowe ocenione zostały przez jej autorów wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTM oraz wg skali Jadad.

Zidentyfikowane badania, porównujące cetoreliks z aktywnymi komparatorami, uwzględniają oceniany lek w różnych schematach podania, w większości niezgodnych ze schematem wyznaczonym przez ChPL Cetrotide, a w konsekwencji niezgodnych z wnioskiem refundacyjnym.

W powyższych badaniach analizowano wyniki leczenia pacjentek za pomocą dawki 0,25 mg cetoreliksu (dawka wnioskowana) stosowanej w różnych schematach (), natomiast w próbach () uwzględniono także wyższą dawkę cetoreliksu (3 mg), która również jest zarejestrowana w Polsce (produkt leczniczy Cetrotide, 3 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990489015), lecz nie została ona objęta wnioskiem o refundację. W trakcie leczenia stosowano gonadotropiny w formie rFSH (150 IU w badaniu (), 300 IU w () nie podano dawki rFSH) lub hMG (225 IU w badaniu ()). Żadna z powyższych publikacji nie uwzględniała zaślepienia w przebiegu badania, dlatego maksymalna suma punktów uzyskanych w trakcie oceny wg skali Jadad wynosi 3. Taki wynik uzyskały trzy spośród wymienionych ((), natomiast ostatnie z badań (), z powodu braku opisu randomizacji zostało ocenione na 2 punkty w skali Jadad.

Wyniki dla wszystkich z powyższych prób klinicznych (() przedstawiono dla populacji ITT, tj. dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych do udziału w badaniu. Liczebność badanych grup wahała się od 60 pacjentek w próbie () do 146 w próbie (). We wszystkich ww. badaniach testowano hipotezę wyższości badanej interwencji nad komparatorami (*superiority*).

Jako główny komparator dla cetoreliksu () . W tym porównaniu odnaleziono publikację z jednego badania klinicznego – ()

() Ze względu na brak zaślepienia badanie uzyskało 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Badaniem objęto 176 pacjentek z 16 ośrodków w USA, którym dodatkowo podawano hMG w dawce 75 IU oraz hCG w dawce 250 µg. W badaniu przedstawiono wyniki dla wszystkich pacjentek, które po randomizacji otrzymały co najmniej jedną dawkę leku (mITT). W próbie testowano hipotezę o braku niższości cetoreliksu względem ganireliksu (*non-inferiority*).

Zidentyfikowane próby poddające porównaniu cetoreliks () charakteryzowały się podobnym poziomem wiarygodności wg skali Jadad. Jedynym badaniem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie była publikacja (), która uzyskała 4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad (nie opisano w nim natomiast metody jego przeprowadzenia, za co nie przyznano jednego punktu). Próba () nie zawierała z kolei opisu metody randomizacji oraz zaślepienia, w związku z tym badanie to uzyskało 2 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. W pozostałych 11 badaniach nie uwzględniono jedynie zaślepienia, zawierając przy tym wszystkie pozostałe elementy oceny, dlatego każde z nich otrzymało 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

13 prób dotyczących porównania [redacted] różniły się pod wieloma względami, począwszy od typu schematów stosowanych podczas terapii. Wśród nich można wyróżnić cztery rodzaje porównywanych protokołów leczenia:

[redacted]

Liczebność populacji z ww. badań waha się między 50 osobami z badania [redacted], a 266 z badania [redacted]. W większości prób stosowano ten sam rodzaj gonadotropin, tj. rFSH w początkowej dawce 150 IU lub 225 IU, natomiast w dwóch badaniach: [redacted] podawano hMG w dawce 2 ampulek/d (nie podano dokładnej dawki) lub 300 IU/d. We wszystkich badaniach cykl zakończony był jednorazowym podaniem hCG. We wszystkich omawianych próbach klinicznych wyniki testowane były w ramach hipotezy wyższości (*superiority*) ocenianej technologii nad komparatorem, z wyjątkiem jednej próby – [redacted], gdzie hipotezą zerową była równoważność porównywanych terapii (*equivalence*).

Najbardziej wiarygodny rodzaj analizy uzyskanych wyników, tj. włączającej dane dotyczące wszystkich randomizowanych pacjentek (analiza zgodna z intencją leczenia, ITT), zastosowano w próbach: [redacted]

Wyniki pozostałych badań ([redacted]) przedstawiono w oparciu o liczebność pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Do analizy wyników jednego z badań ([redacted]) wykorzystano mniejszą populację, tj. pacjentki, u których przeprowadzono pobranie oocytów.

Uwagi analityków AOTM:

- Jako główny komparator w podstawowej analizie efektywności klinicznej wybrano [redacted]. Zidentyfikowano tylko jedną próbę kliniczną dostarczającą danych dotyczących analizowanego porównania ([redacted] co stanowi ograniczoną ilość informacji. Ponadto, w omawianym badaniu zarówno wyjściowa dawka CTR wykorzystywana w badaniu (3 mg), jak również jednorazowa forma jego podania nie są zgodne z wnioskiem refundacyjnym, który obejmuje dawkowanie 0,25 mg/d (na podstawie ChPL). Wniosek obejmuje schemat podania zgodny z ChPL Cetrotide, która przewiduje wielokrotne podanie w stałym schemacie: począwszy od 5 – 6 dnia cyklu miesięczkowego. Powyższy fakt implikuje potencjalnie niską przydatność włączonego badania w ocenie efektywności klinicznej wnioskowanej technologii.
- Podobne zastrzeżenia pojawiają się w stosunku do prób klinicznych porównujących cetrotreliks [redacted]. Spośród 13 publikacji poświęconych temu porównaniu tylko jedna ([redacted]) uwzględniła w jednym z ramion dawkę i schemat podania cetrotreliksu zgodne z wnioskiem refundacyjnym, tj. CTR w stałym schemacie w wielokrotnym podaniu 0,25 mg/d stosowanym od 6. dnia stymulacji. Pozostałych 12 badań przedstawia wyniki dotyczące cetrotreliksu w zmiennym schemacie (tj. początek dawkowania w momencie, gdy wielkość pęcherzyka jajnikowego przekroczy określoną protokołem średnicę) wielokrotnego podania w dawce 0,25 mg/d. Jak uzasadnia wnioskodawca, różnica między stałym a zmiennym schematem dawkowania cetrotreliksu wynosi ok. 1-2 dni, co nie powoduje znaczących różnic między protokołami. Nie należy jednak arbitralnie przyjmować założeń o braku różnic między wnioskowanym schematem a schematem opartym na jednorazowym podaniu dawki 3 mg ([redacted]).
- Przytoczona powyżej, jedyna próba kliniczna dotycząca wnioskowanego schematu podania ([redacted]) poddaje badaniu pacjentki będące dawczyniami oocytów. Jest to tylko część populacji docelowej dla wnioskowanej interwencji. Należy mieć na uwadze, że mimo tego samego celu leczenia cetrotreliksiem, tj. kontrolowanej hiperstymulacji jajników, dawczynie oocytów tworzą grupę docelową o innej charakterystyce wejściowej względem pacjentek cierpiących na niepłodność.
- Próby kliniczne włączone do analizy charakteryzują się umiarkowanym poziomem wiarygodności, większość z nich została oceniona na 3 punkty w skali Jadaad, na 5 możliwych do zdobycia. Głównym powodem utraty punktów był brak zaślepienia przebiegu badania. Należy jednak zaznaczyć, że w

przypadku oceny twardych punktów końcowych związanych ze skutecznością procedur COH (np. liczba uzyskanych oocytów) dostęp pacjentów czy badaczy do informacji o zastosowanym protokole nie ma istotnego znaczenia względem ostatecznych efektów terapii.

- Kryteria włączenia do analizowanych prób klinicznych różnią się między sobą, co sprawia, że cechy włączonych populacji nie są jednolite. Podczas gdy w większości badań PCOS znajdował się wśród kryteriów wykluczenia z badania, w próbie [redacted] był to element stanowiący warunek konieczny do udziału w badaniu. Podobna sytuacja dotyczy endometriozy, która jako kryterium wykluczenia w innych próbach, stanowiła kryterium włączenia w badaniu [redacted].
- Dwa z analizowanych badań klinicznych ([redacted]) charakteryzują się wyraźnie inną niż pozostałe populacją badaną. Do próby włączane były pacjentki ze zdiagnozowanym PCOS w badaniu [redacted] oraz z endometriozą w [redacted]. Wskazania te stanowiły w większości pozostałych badań kryteria wykluczenia z udziału w eksperymencie.
- W badaniu [redacted] wyniki pochodzące z eksperymentu prezentowano wyłącznie dla pacjentów, u których możliwe było pobranie oocytów, co znacznie obniża jakość danych ww. próby.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza wyników w analizie wnioskodawcy była kompleksowa i przejrzysta. W AKL uwzględniono wyniki dotyczące punktów końcowych zarówno dotyczących skuteczności klinicznej oraz punktów z zakresu zdarzeń niepożądanych.

Jako miare przewagi jednej terapii nad drugą w analizie cech dychotomicznych wyniki prezentowano w formie ryzyka względnego (RR) lub korzyści względnej (RB), a gdy otrzymany wynik wykazywał istotność statystyczną, również w formie parametrów bezwzględnych: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Jeśli było to możliwe, wykonywano metaanalizę uzyskanych wyników (w przypadku dostępności danych dotyczących liczby zdarzeń w przypadku danych dychotomicznych lub średniej wraz z odchyleniem standardowym w przypadku danych ciągłych). Metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności (weryfikacja testem Q Cochrane'a i statystyką I) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dla wszystkich parametrów przyjęto 95% przedział ufności. Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej. Do obliczeń związanych z metaanalizą wyników poszczególnych badań wykorzystano program StatsDirect Statistical Software w wersji 2.7.9.

W przypadku analizy danych dostępnych dla prób klinicznych porównujących cetoreliks w zmiennej, wielokrotnej postaci dawkowania [redacted], niezbędne było ujednoczenie opublikowanych wyników. Ze względu na ewentualne różnice w definiowaniu analizowanych punktów końcowych, np. liczba ciąż klinicznych przypadających na transferowane zarodki, na cykl, na liczbę pacjentek, przeliczano dostępne wartości na liczbę pacjentek rozpoczynających COH lub na liczbę ciąż klinicznych (dla liczby poronień). W przypadku danych ciągłych, uwzględniano te liczebności, dla których liczono średnie prezentowane w poszczególnych badaniach.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki skuteczności klinicznej cetoreliksu we wnioskowanym wskazaniu oparto o 18 badań klinicznych, z których tylko jedno porównywało [redacted], uznanym za najlepszą technologię komparatywną dla cetoreliksu, a 13 innych badań dotyczyło zestawienia wnioskowanej substancji [redacted]. W wymienionych badaniach stosowano niejednorodne schematy podania cetoreliksu, różniące się pod względem dawki oraz momentu rozpoczęcia leczenia od wnioskowanego schematu leczenia CTR (tj. 0,25 mg w wielokrotnym podaniu wg stałego schematu dawkowania). W związku z tym, dodatkowo do analizy dołączono 4 badania kliniczne, [redacted] [redacted]). Nie przeprowadzono jednak porównania pośredniego cetoreliksu we wnioskowanym schemacie podania [redacted], nie przedstawiono również obserwacji poczynionych na podstawie wnioskowania pośredniego.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Wyniki z poszczególnych prób klinicznych szczegółowo prezentowano w formie tabelarycznej i opisowej, a gdzie było to możliwe, dołączano również wyniki metaanalizy. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.



Włączone do AKL próby kliniczne, porównujące cetoreliks z aktywnymi komparatorami, charakteryzują się niejednorodnymi schematami dawkowania wnioskowanej interwencji. W związku z powyższym, by ocenić skuteczność kliniczną poszczególnych rodzajów schematów i zidentyfikować ewentualne różnice między nimi, przedłożono zestawienie wyników czterech badań klinicznych. Prezentacja wyników ma na celu umożliwienie przeprowadzenia wnioskowania pośredniego w obszarze porównania CTR stosowanego w różnych schematach dawkowania



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Imię i nazwisko	Wiek	Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NS – nieistotne statystycznie (wg AKL wnioskodawcy)

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	

NS – nieistotnie statystycznie (wg AKL wnioskodawcy)

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*w grupie CTR transfer zarodków wykonano u 70 pacjentek, a transfer blastocyst u 16 pacjentek; [redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NS – wynik nieistotny statystycznie

*mediana (zakres)

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

		[redacted]		[redacted]		[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

^ wyniki populacji dawczyń oocytów; * wyniki populacji biorczyń oocytów;

¹ Stosunek liczby cykli zakończonych pobraniem oocyty do liczby cykli rozpoczętych; ² wszystkie przypadki ciąży mnogiej to ciąża bliźniacza; NS – nieistotne statystycznie;

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]				[Redacted]			

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]			
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Lp.	Imię i nazwisko	Data	Przedwczesna owulacja		Owulacja		Zastosowane metody
			Tętno (b/min)	CIŚNIENIE (mmHg)	Temperatura (C)	CIŚNIENIE (mmHg)	
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

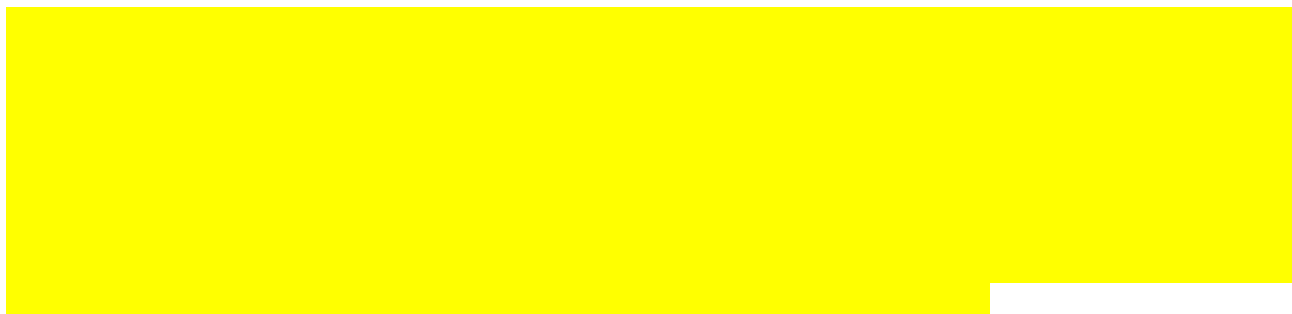
--	--	--	--	--	--	--	--

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]				
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

¹ definiowane jako stosunek liczby klinicznych ciąży do liczby pacjentek rozpoczynających COH

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy



Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: AKL wnioskodawcy

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Cetrotide

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Tabela 20 Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia cetoreliksiem

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub rzekomoalergiczne, w tym zagrażająca życiu anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Mdłości
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (WHO – stopień I lub II), którego ryzyko jest związane z procesem stymulacji
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Ciężki zespół nadmiernej stymulacji jajników (WHO – stopień III)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, obrzęk, świąd), zazwyczaj były one przemijające i łagodne. Częstość występowania potwierdzona w badaniach klinicznych po wielokrotnym podaniu dawki 0,25 mg cetoreliksu wynosi 9,4%.

Źródło: ChPL Cetrotide

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, obrzęk i świąd, które zazwyczaj są przemijające i łagodne (zgłaszane często, tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$). W badaniach klinicznych działania te były obserwowane z częstością 9,4% po wielokrotnych wstrzyknięciach preparatu Cetrotide 0,25 mg.

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (WHO – stopień I lub II) i należy go rozpatrywać jako ryzyko związane z procesem stymulacji.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym reakcje rzekomoalergiczne lub anafilaktoidalne, bóle głowy, mdłości oraz ciężki OHSS (stopień III).

„Przedawkowanie u ludzi może spowodować wydłużenie czasu działania leku, ale jest mało prawdopodobne, aby wywołało ostre zatrucie”

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu



3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnalezione przez AOTM na stronach URPL, EMA i FDA informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania cetoreliksu we wnioskowanym wskazaniu są spójne z przedstawionymi w aktualnej ChPL produktu leczniczego Cetrotide.

„Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cetrotide (obserwowane u 1 do 10 pacjentek na 100) to łagodne do umiarkowanych objawy nadmiernej stymulacji jajników (co może być skutkiem ubocznym samej procedury stymulacji jajników) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia, tj. zaczerwienienie, obrzęk i swędzenie. Preparatu Cetrotide nie należy stosować u kobiet, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na cetoreliks lub którykolwiek ze składników, na wszelkie hormony o strukturze podobnej do hormonu uwalniającego gonadotropiny lub do zewnątrzpochodnych hormonów peptydowych (leki oparte na hormonach podobne do preparatu Cetrotide). Preparatu nie należy podawać kobietom w ciąży lub karmiącym, kobietom po menopauzie lub pacjentkom z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby.”

[źródło: EPAR Cetrotide]

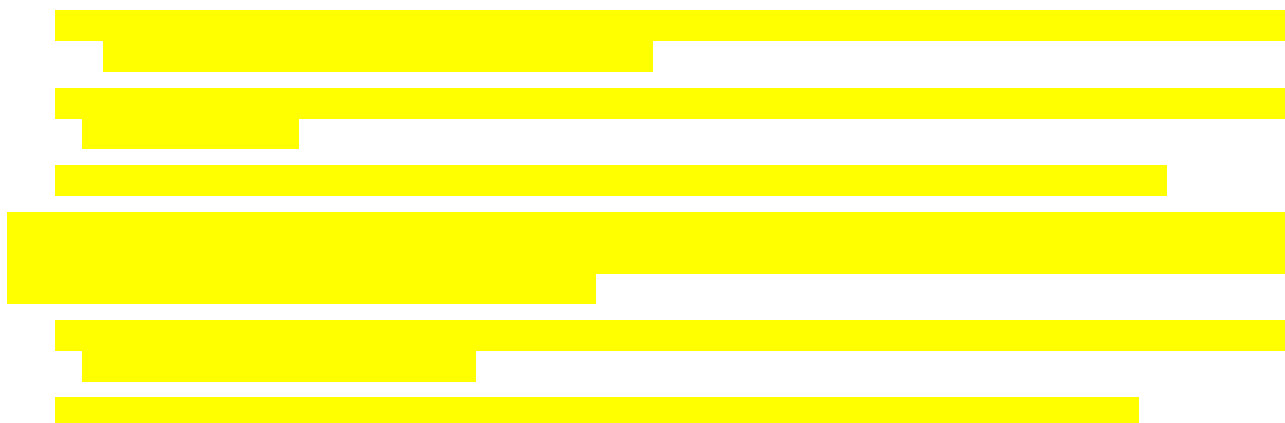
European database of suspected adverse drug reaction report dostarcza danych dotyczących 98 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cetrotide. Do najczęściej zgłaszanych należą: zaburzenia czynności układu płciowego oraz piersi (36% pacjentek), zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (25%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17%).

[Źródło: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20140402/product/CETROTIDE.pdf>, dostęp 25.04.2014 r.]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej cetoreliks we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Podczas przeglądu wytycznych klinicznych z zakresu tematyki niepłodności, zidentyfikowano dokumenty, które we wnioskowanym wskazaniu zalecają stosowanie w równym stopniu agonistów jak i antagonistów GnRH, przy czym żadne z odnalezionych rekomendacji nie odnoszą się bezpośrednio do cetoreliksu.

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej cetoreliksu przedstawiono w analizie głównej w oparciu o łączną liczbę 18 badań klinicznych. Spośród nich 4 porównywały skuteczność różnych schematów dawkowania cetoreliksu. Włączenie tych badań miało na celu umożliwienie dalszego, pośredniego wnioskowania na temat skuteczności cetoreliksu względem innych aktywnych komparatorów.



Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted text block]

Spośród ww. badań, w niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dla publikacji [Redacted], ze względu na stosowane w eksperymencie dawkowanie cetoreliksu *off-label*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie powyżej opisanych badań nie można wysunąć jednoznacznych, ogólnych wniosków z powodu dużego zróżnicowania stosowanych protokołów i heterogeniczności poszczególnych populacji. Wynik każdego z badań należy analizować indywidualnie i w odniesieniu do specyfiki danego badania.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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

Technika analityczna

[redacted]

Porównywane interwencje

[redacted]

Efekty zdrowotne

[redacted]

Perspektywa

[redacted]

Horyzont czasowy

[redacted]

Dyskontowanie

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]

Kategoria dostępności refundacyjnej, odpłatność i grupa limitowa

[Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

Według analityków AOTM, zasadne byłoby [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono wartości zużycia poszczególnych zasobów oraz ich koszty jednostkowe.

[Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted]

Tabela 23. Zestawienie zużycia zasobów i kosztów jednostkowych uwzględnione w ramach analizy podstawowej

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted comment text]

[Redacted comment text]

W analizie uwzględniono również koszty części klinicznej stymulacji owulacji. Wartości tych kosztów przyjęte w ramach niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Tabela 24. Wartości kosztów części klinicznej dla pojedynczego cyklu stymulacji owulacji przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy

Na podstawie powyższych wartości oszacowano koszty dla poszczególnych porównywanych schematów leczenia. Wartości oszacowane na tej podstawie przedstawiono w poniższej tabeli. W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono koszty oszacowane w ramach scenariusza nowego. Wyniki dla scenariusza aktualnego wykorzystano w analizie wpływu na budżet.

Tabela 25. Wartości kosztów oszacowane dla poszczególnych schematów leczenia

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Model

[REDACTED]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

[REDACTED]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Zgodnie z ChPL wnioskowanego produktu leczniczego zarejestrowanym schematem dawkowania jest stałe, wielokrotne podanie cetoreliksu (fixed, multiple). Zagadnienie to szczegółowo opisane zostało w ramach analizy klinicznej AWA.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Podjęcie takie wydaje się być słuszne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
<p>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</p>	<p>? / NIE</p>	<p>[Redacted comment text]</p>

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

d.sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie odnaleziono błędów w strukturze czy danych wejściowych modelu wnioskodawcy.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz cena progowa dla porównania [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz cena progowa dla porównania [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz cena progowa dla porównania [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 30. Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz cena progowa dla porównania [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]

Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz cena progowa dla porównania [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted text]

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.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

Tabela 32. Wartości poszczególnych parametrów przyjęte w analizie wrażliwości

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Wnioski z analizy wrażliwości:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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.

Wyniki:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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.

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted text block]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

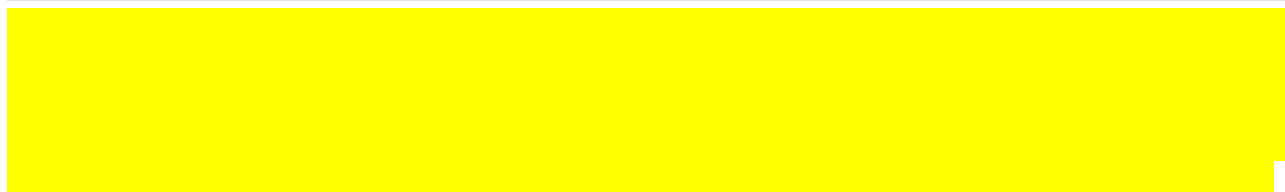


Tabela 33. Częstości stosowania poszczególnych protokołów stymulacji owulacji przyjęta przez autorów BIA wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Komentarz analityka AOTM:

Przyjęcie takiego założenia wydają się nie być w pełni uzasadnione, ponieważ [Redacted]



Perspektywa



Horyzont czasowy



Kluczowe założenia

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:



Komentarz analityka AOTM:

Należy mieć na uwadze, że w scenariuszu nowym [Redacted]



Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Komentarz analityka AOTM:

Według analityków AOTM, zasadne byłoby

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się przewidywanymi udziałami protokołów COH z zastosowaniem preparatu Cetrotide. Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010.

Koszty

Założenia odnośnie kosztów są tożsame z założeniami przyjętymi w ramach analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono łączne koszty dla poszczególnych schematów COH.

Tabela 34. Łączne koszty poszczególnych schematów COH

Ograniczenia według wnioskodawcy


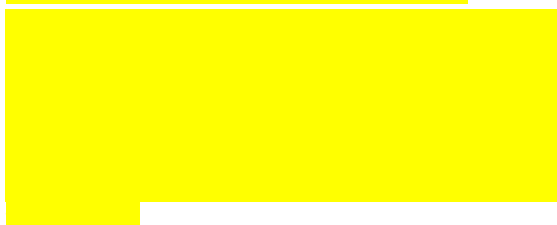
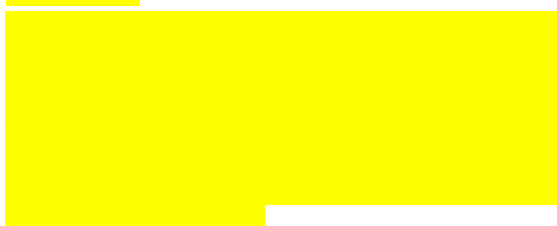
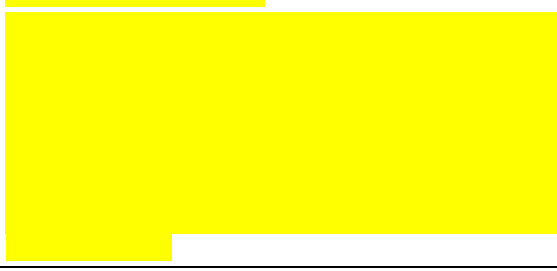
Autorzy BIA wnioskodawcy nie przedstawili żadnych ograniczeń analizy.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto założenie o [redacted]
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	? / NIE	[redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy pamiętać o założeniu, że wraz z refundacją cetrotreliku założono również objęcie refundacją pozostałych leków uwzględnionych w analizie.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Aktualnie brak leków refundowanych w rozpatrywanym wskazaniu, stąd niemożność weryfikacji przyjętych założeń w odniesieniu do danych NFZ. Należy jednak zauważyć, że założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy są zgodne z założeniami Ministerialnego Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Według analityków AOTM, zasadne byłoby    
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto, należy jednak pamiętać, że pacjenci stosujący lek poza programem ministerialnym będą ponosić również koszty związane z częścią biotechnologiczną procedur zapłodnienia pozaustrojowego.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK / ?	Należy zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej, wariant najbardziej prawdopodobny

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)***	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)***	

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet:

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy było 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.

Populację docelową stanowią pacjentki poddane kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Uwzględniono pacjentki potencjalnie kwalifikujące się do Programu MZ oraz niekwalifikujące się do rzeczonego programu. Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

[Redacted]

[Redacted]

Należy mieć na uwadze, że w scenariuszu tym

[Redacted]

Lecz według analityków AOTM, zasadne byłoby

[Redacted]

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

budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010.

Wyniki:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wniosek nie dotyczy finansowania leku w ramach programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, oszacowano, że koszty inkrementalne związane z refundacją cetoreliksu

[Redacted]

Poniższa tabela przedstawia rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę,

[Redacted]

Tabela 40. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków na 1 rok [PLN]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Przyjmując powyższe założenia można stwierdzić, że wprowadzenie proponowanych rozwiązań w horyzoncie czasowym analizy

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii (przeszukano internetowe bazy informacji medycznych PubMed, MEDLINE i Cochrane, strony internetowe innych agencji HTA oraz towarzystw naukowych i innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) odnaleziono jeden dokument bezpośrednio odnoszący się do stosowania cetoreliksu w rozpatrywanym wskazaniu, którego wnioski opisano poniżej. Pochodzi on z 2001 roku, tj. sprzed publikacji większości włączonych do analizy badań klinicznych, dlatego nie należy opierać na nim jednoznacznych wniosków w przedmiotowym zakresie.

Prescrire 2001_b, Francja

Stanowisko Prescrire opiera się na dwóch pierwotnych badaniach klinicznych porównujących cetoreliks z agonistami GnRH: busereliną (293 pacjentów) oraz tryptoreliną (169 pacjentów), których wyniki są zbieżne w stosunku do skuteczności cetoreliksu. Odsetek ciąż był o 5-9% niższy (w wartościach bezwzględnych) w grupach cetoreliksu niż w grupach leczonych agonistami. Informacje na temat odsetka żywych urodzeń są natomiast zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski w tym względzie, podobnie sytuacja przedstawia się w kwestii ryzyka wykształcenia ostrego zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS), gdzie brak jest dowodów na stwierdzenie, czy cetoreliks wiąże się z niższym wynikiem w tym punkcie końcowym.

W praktyce, opierając się na dostępnych danych, obowiązującymi schematami leczenia w celu zapobiegania przedwczesnej owulacji, do czasu dostarczenia dodatkowych dowodów, powinny być substancje z grupy analogów GnRH.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorité de santé (HAS), Francja, 2010	Opinia w sprawie: Cetrotide, 0,25 mg, roztwór do wstrzykiwań w postaci octanu, oraz Cetrotide, 3 mg, roztwór do wstrzykiwań w postaci octanu	Rekomendacja: HAS rekomenduje włączenie cetoreliksu na listę leków refundowanych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań; zaleca się 100% refundację leku. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/cetrotide - ct-7478.pdf
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2010	Opinia w sprawie: cetoreliks, roztwór do wstrzykiwań, 0,25 mg w postaci octanu - Cetrotide	Rekomendacja: PBAC rekomenduje włączenie cetoreliksu na listę leków refundowanych na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem ganireliksu. Równoważnie efektywne dawki to 250 mikrogramów cetoreliksu i 250 mikrogramów ganireliksu. http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-07/positive-recommendations

Źródło: opracowanie własne

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

² Źródło: (<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

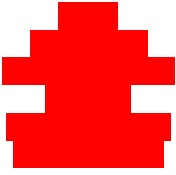
11. Opinie ekspertów

Tabela 44 Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Antagonista GnRH jest preparatem niezbędnym w protokołach stymulacyjnych mnogiego jajczkowania w celu zapobieżenia wystąpienia niekontrolowanego piku owulacyjnego. Niższe koszty w porównaniu do gonadotropin mogą uzasadniać finansowanie np. 50%.”	„Nie znajduję argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych”	„Wszystkie wnioskowane technologie zarówno do stymulacji mnogiego jajczkowania jak i do indukcji jajczkowania znajdują pełne uzasadnienie do finansowania ze środków publicznych. W długofalowych efektach demograficznych są to bardzo opłacalne technologie, które przyniosą wymierne efekty.”
Dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński	„Syntetyczny antagonistą gonadoliberyny (cetoreliks) o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie, powszechnie stosowany w Europie i na świecie w protokołach stymulacji jajczkowania (protokół z antagonistą) w programach zapłodnienia pozaustrojowego. Ma za zadanie blokować działania GrRH (gonadoliberyny), hamując przedwczesne wydzielanie LH i tym samym zapobiegając przedwczesnej, niepożądanego owulacji. Powoduje natychmiastową supresję wydzielania gonadotropin bez początkowego efektu wyrzutu LH i FSH (tzw. flare-up effect).”	„Stosunkowo wysoka cena; Stosowany tylko w protokołach stymulacyjnych z antagonistą”	„Cetoreliks powinien być finansowany ze środków publicznych, gdyż jest to jeden z dwóch dostępnych antagonistów gonadoliberyny (obok ganireliksu) umożliwiających stosowanie protokołów z antagonistą w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach zapłodnienia pozaustrojowego. Brak jest innych zarejestrowanych preparatów (poza ganireliksem) wywołujących natychmiastową supresję wydzielania gonadotropin bez początkowego, przejściowego efektu wyrzutu LH i FSH.”
	„Cetorelix jest analogiem antagonistycznym GnRH, który może być stosowany w części protokołów stymulacji jajczkowania, w celu zapobiegania przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego.”	„Dostępne są inne leki (interwencje) stosowane w celu stymulacji jajczkowania, w których nie stosuje się wymienionego leku, a które zapewniają co najmniej równą skuteczność terapeutyczną. Interwencje te są porównywalne w zakresie efektywności kosztowej, a nie są finansowane ze środków publicznych.”	„Jestem zwolennikiem finansowania cetorelixu ze środków publicznych w celu zapobiegania przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach zapłodnienia pozaustrojowego.”

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

Tabela 45. Opinie organizacji zrzeszających pacjentów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Pełnopłatność wskazanych preparatów czyni je mało dostępnymi dla niepełnych pacjentek, dla których cena preparatu może stanowić czynnik uniemożliwiający skorzystanie z ministerialnego programu refundacji metody zapłodnienia pozaustrojowego. (...) Wszystkie te preparaty zostały poddane szerokim konsultacjom społecznym za pośrednictwem portali nasz-bocian.pl i na podstawie nadesłanych odpowiedzi pacjenckich przekazują, iż opinie pacjentek są w większości pozytywne jak również obserwujemy, jako właściciele portalu, jednogłośnie opinię na rzecz finansowania wszystkich trzech preparatów ze środków publicznych.” (...)</p> <p>„bardzo bolesny zastrzyk”, preparat popularny wśród pacjentek niepełnych, otrzymaliśmy kilkadziesiąt opinii na temat stosowania tego leku, wszystkie na rzecz jego dofinansowania i wskazujące powszechność stosowania tego leku wśród polskich pacjentek.”</p>	<p>„Nie znajduję kontrargumentów.”</p>	<p>brak danych</p>

*opinia dotyczy trzech produktów leczniczych: Gonal F (folitropina alfa), Fostimon (urofolitropina) oraz wnioskowanego produktu Cetrotide (cetrotreliks)

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cetrotide (cetrotreliks), 0,25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, kod EAN: 5909990488926 we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, wpłynął do AOTM dnia 17 marca 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20517-2/MKR/14, 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.

Problem zdrowotny

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepełność 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 niepełność na pierwotną i wtórną. Niepełność 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 niepełność 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 niepełność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepełność trwająca co najmniej 12 miesięcy [ESHRE 2013]. Inne źródła szacują, że problem niepełności 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 [PTG 2012, Kurzawa 2010].

Przyczyny niepełności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20–30% par współistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepełności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

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 [Kurzawa 2010].

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- c) bezwzględną, występującą w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- d) 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 [MZ 2013].

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 [Bączkowski 2012]. Zgodnie z wytycznymi NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) 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, dojrzwania komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy [PTG 2012]. ART obejmują:

a) proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI)

b) 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.) [ESHRE 2013].

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące przedwczesnego wzrostu stężenia LH (NICE 2013, Prescrire 2001) 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 [PTG 2012] jako metody stymulacji jajników w leczeniu bezpłodności wymieniają zarówno agonistów jak i antagonistów GnRH.

Wg indeksu leków WHO [ATC/DDD Index 2013] do leków z grupy agonistów hormonów uwalniających gonadotropinę należą: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, busarelina i histrelina (Analogi hormonów

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

uwalniających gonadotropinę) oraz nafarelina i gonadorelina (Hormony uwalniające gonadotropinę). Natomiast do grupy antagonistów hormonów uwalniających gonadotropinę, należą wnioskowany cetoreliks oraz ganireliks. Do grupy „Inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze” należą abareliks, degareliks i abirateron. Żaden z ww. leków nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Lekami mającymi zarejestrowane wskazanie zgodne z wnioskowanym są **ganireliks (antagonista GnRH)** oraz **tryptorelina i goserelina (agoniści GnRH)**,

Ze względu na obecność w tej samej grupie terapeutycznej (kod ATC), a co za tym idzie podobny mechanizm działania, a także biorąc pod uwagę fakt, że **ganireliks** jest jedyną dopuszczoną do obrotu substancją z grupy antagonistów GnRH, która zarejestrowana jest w przedmiotowym wskazaniu uznaje się go za najlepszy komparator dla cetoreliksu. Spośród agonistów GnRH tylko tryptorelina oraz goserelina są w Polsce zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu,

Skuteczność kliniczna

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej cetoreliks (CTR) w porównaniu we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted]

. Wg danych pochodzących z ChPL Cetrotide, do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się łagodny lub umiarkowany OHSS oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, obrzęk, świąd).

Analiza ekonomiczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jeden dokument bezpośrednio odnoszący się do stosowania cetoreliksu 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 HAS 2012 oraz australijska: 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.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- Bączkowski 2012** Bączkowski T. , Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, Przewodnik Lekarza 2012;1: 154-158
- Bieber 2009** Bieber E., Sanfilippo J.S., Horowitz I.R., Ginekologia kliniczna (wydanie polskie pod redakcją Romualda Dębskiego), Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009
- Cheung 2005** Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, Haines CJ. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. Human reproduction. 2005;20:616-621.
- [redacted]
- EPAR Cetrotide** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000233/WC500024864.pdf, dostęp 25.04.2014 r.
- [redacted]
- ESHRE 2008** Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction – An ESHRE position paper, European Society of Human Reproduction and Embryology, June 2008
- ESHRE 2013** European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>
- [redacted]
- [redacted]
- HAS 2010** Commission de la Transparence (Avis), CETROTIDE 0,25 mg, poudre et solvant pour solution injectable, Boîte de 1 flacon (CIP : 351 779-0); CETROTIDE 3 mg, poudre et solvant pour solution injectable, Boîte de 1 flacon (CIP : 351 781-5), styczeń 2010, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/cetrotide_-_ct-7478.pdf

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kuczyński 2005 Kuczyński W., Kontrolowana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny, *Gin Prakt* 2005; 84, 4: 73-77

[Redacted]

Kurzawa 2010 Kurzawa R., Kaniewska D. et al., Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny, *Przewodnik Lekarza* 2010; 2: 149-152

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

MZ 2013	Minister Zdrowia. Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. https://www.premier.gov.pl/files/program_leczenie_nieplodnosci_metoda_zaplodnienia_pozaustrujowego_na_lata_2013_2016.pdf
NICE 2013	Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, NICE clinical guideline 156, National Institute for Health and Care Excellence, February 2013. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf
Pharmaceuticals Community Register	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h130.htm [dostęp: 31.03.2014r.]
Prescrire 2001_a	In vitro fertilization: many unknowns, Prescrire International December 2001: 10 (56): 187-188, translated from Rev Prescr July/August: 21 (219) 499-500
Prescrire 2001_b	Cetrorelix; No better than Gn-RH analogues in ovarian stimulation; Quoted from Rev Prescr July/August 2001; 21 (219): 498-500; Prescrire International, December 2001/volume 10 No 56; 191
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/
PTG 2012	Kuczyński W., Kurzawa R. et al., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, <i>Ginekol Pol.</i> 2012, 83, 149-154
Radwan 2011	Radwan J., Niepłodność i rozród wspomagany. Termedia 2011. 47-65, 185-192, <i>Ginekol Pol.</i> Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót, 2012, 83, 149-154
URPL 2013	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 Kwietnia 2013 r. w sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf [dostęp: 31.03.2013r.]
WHO 2013	http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/index.html [dostęp: 31.03.2014]
ATC/DDD Index 2013	http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H01CC02 [dostęp 31.03.2014]

14. Załączniki

Zal. 1. Cetrotide® (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;

Zal. 2. Cetrotide® (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza kliniczna, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;

Zal. 3. Cetrotide® (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;

Zal. 4. Cetrotide® (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;

Zal. 5. Cetrotide® (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Aestimo, Kraków 2014;