

**Goserelina (Zoladex®)
w rozrodzie wspomaganym:
zahamowanie czynności przysadki
w przygotowaniu do superowulacji**

Analiza kliniczna



Warszawa

maj 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zlecniodawca analizy:

[REDACTED]

Cytowanie:

[REDACTED] Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji. Analiza kliniczna. Warszawa, maj 2013.

Streszczenie

Cel analizy

Zapowiedziany przez Ministerstwo Zdrowia i pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” niewątpliwie poprawi dostępność tego rodzaju procedur dla wielu par, dla których koszty leczenia są wciąż zbyt wysokie. Program Ministerialny, przewiduje finansowanie jedynie części biotechnologicznej procedury, zaś leki niezbędne do jej przeprowadzenia nie będą w jego ramach refundowane. W związku z tym finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2012^{Error! Bookmark not defined.} wskazują, że stymulacja jajników podczas leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego jest postępowaniem z wyboru, gdyż zapewnia optymalną szansę na ciążę.¹ Zgodnie z wytycznymi w stymulacji jajników stosowane są leki z grupy agonistów GnRHa (w protokole krótkim i długim) oraz leki z grupy antagonistów GnRHa.

Zoladex (goserelina) 3,6 mg należy do grupy agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRHa z ang. gonadotropin-releasing hormone agonist). Podawany jest kobietom w celu zahamowania czynności przysadki, w ramach kontrolowanej hiperstymulacji jajników, która jest zasadniczym etapem leczenia niepłodności technikami rozrodu wspomaganego. Ma ona na celu uzyskanie dojrzałych komórek jajowych o wysokim potencjale reprodukcyjnym. Jest to jeden z podstawowych warunków osiągnięcia, na dalszym etapie leczenia, pożądaných wyników embriologicznych oraz klinicznych.

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa gosereliny (GOS, Zoladex®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) podawanej kobietom w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym, [REDACTED]

[REDACTED]

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.²

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

[redacted]
[redacted] gosereliny podawanej kobietom w celu zahamowania czynności przy-
sadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym, [redacted]
[redacted]

[redacted]
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania gosereliny [redacted]
[redacted]

[redacted]
[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]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Kontrolowana hiperstymulacja jajników jest zasadniczym etapem leczenia niepłodności technikami rozrodu wspomaganego. Ma ona na celu uzyskanie dojrzałych komórek jajowych o wysokim potencjale reprodukcyjnym. Jest to jeden z podstawowych warunków osiągnięcia, na dalszym etapie leczenia, pożądanych wyników embriologicznych oraz klinicznych.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych goserelina charakteryzuje się [Redacted text block]

[Redacted text block]

Goserelinę charakteryzuje również [REDACTED]

[REDACTED]

Goserelina charakteryzuje się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

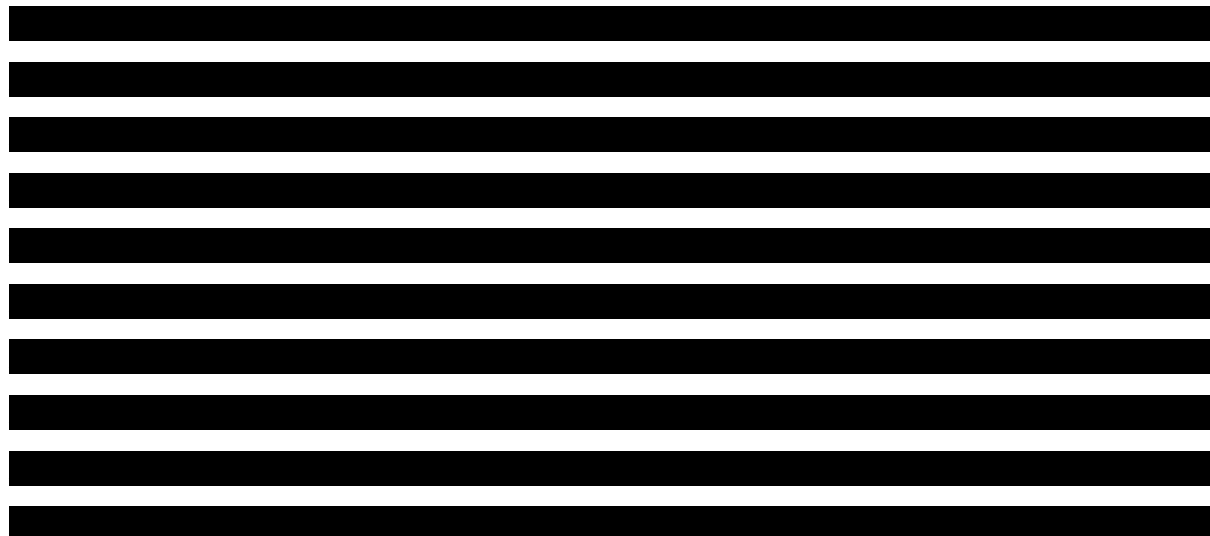
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W świetle przedstawionych dowodów naukowych goserelina jest lekiem bezpiecznym i skutecznym, [REDACTED]



Pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” przewiduje finansowanie jedynie części biotechnologicznej procedury, natomiast aktualnie nie obejmuje refundacji leków do stymulacji, m.in. gosereliny. Mając na uwadze zapisy opinii Prezesa AOTM oraz obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego naturalną konsekwencją finansowanie części biotechnologicznej procedury jest umożliwienie również dostępu do leków finansowanych ze środków publicznych.

Słowa kluczowe

goserelina, agoniści gonadoliberyny, antagoniści gonadoliberyny, zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, rozród wspomagany, analiza kliniczna

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Streszczenie | 5 |
| Słowa kluczowe | 12 |
| Spis treści | 13 |
| Skróty i akronimy | 16 |
| 1 Cel analizy efektywności klinicznej | 17 |
| 2 Analiza problemu decyzyjnego | 18 |
| 2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne | 19 |
| 2.2 Goserelina i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania | 20 |
| 3 Metody wykonania analizy klinicznej | 23 |
| 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia | 24 |
| 3.1.1 Kryteria włączenia | 24 |
| 3.1.2 Kryteria wykluczenia | 24 |
| 3.2 Źródła danych | 24 |
| 3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych | 25 |
| 3.4 Selekcja informacji | 31 |
| 3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych | 31 |
| 3.6 Strategia ekstrakcji danych | 32 |
| 3.7 Analiza statystyczna | 32 |
| 4 Wyniki przeglądu systematycznego | 33 |
| 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych | 33 |
| 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych | 33 |
| 4.2.1 Metodyka badań randomizowanych | 36 |
| 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych | 42 |
| 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych | 44 |
| 4.2.4 Zestawienie punktów końcowych | 44 |
| 4.2.5 Charakterystyka populacji | 47 |

| | | |
|-----------|--|-------------------------------------|
| 4.2.6 | Pacjentki, które nie ukończyły badania..... | 50 |
| 5 | Ocena skuteczności..... | 53 |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| 6 | Ocena bezpieczeństwa..... | 76 |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| | [Redacted content] | |
| 7 | Ograniczenia | Error! Bookmark not defined. |
| 8 | Dyskusja..... | 82 |
| 9 | Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych..... | 94 |
| 10 | Wnioski | 103 |
| 11 | Aneks..... | 114 |

| | | |
|------|--|-------------------------------------|
| 11.1 | Arkusze oceny badania wg Jadad..... | 114 |
| 11.2 | Kryteria oceny według GRADE ²⁶ | 114 |
| 11.3 | Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych | 116 |
| 11.4 | Spis badań włączonych do przeglądu..... | 116 |
| 11.5 | Spis badań wykluczonych z przeglądu..... | 117 |
| 11.6 | Krytyczna ocena badań randomizowanych..... | 118 |
| 11.7 | Program MZ | 126 |
| 11.8 | Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.... | Error! Bookmark not defined. |
| | Spis tabel | Error! Bookmark not defined. |
| | Spis rycin | 138 |
| | Piśmiennictwo | Error! Bookmark not defined. |

1 Skróty i akronimy

| | |
|----------------|---|
| 95% CI | 95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| AR | rozdród wspomagany (ang. <i>assisted reproduction</i>) |
| bd | brak danych |
| █ | █ |
| █ | █ |
| █ | █ |
| █ | █ |
| GOS | Goserelina |
| █ | █ |
| ITT | zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>) |
| █ | █ |
| █ | █ |
| n | liczba zdarzeń |
| N | liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy |
| N _i | liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję |
| N _k | liczba chorych w grupie przyjmujących komparator |
| NNH | liczba pacjentek, które należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>) |
| NNT | liczba pacjentek, które należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>) |
| ns | brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>) |
| p | poziom istotności statystycznej |
| RCT | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RD | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SEM | błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| █ | █ |
| WMD | średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>) |

2 Cel analizy efektywności klinicznej

Pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” przewiduje finansowanie jedynie części biotechnologicznej procedury, natomiast aktualnie nie obejmuje refundacją leków do stymulacji, m.in. gosereliny.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania gosereliny (Zoladex®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.; GOS) podawanej kobietom w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym (ang. *assisted reproduction*, AR).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted] Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2013.].

† Przegląd przeprowadzono [Redacted] w bazach: MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *the Cochrane Library*.

[Redacted text block]

3 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED] Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2013.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa gosereliny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

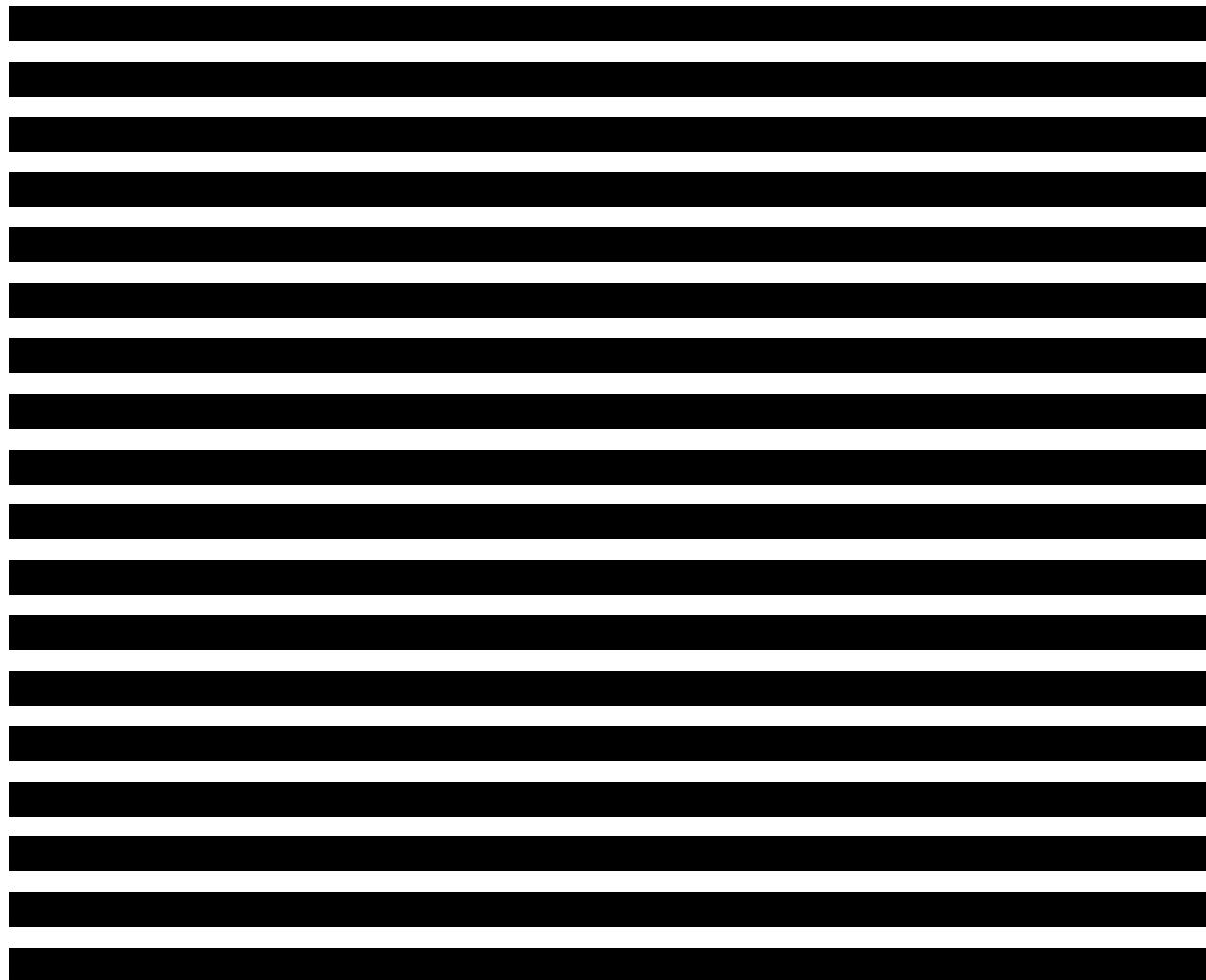
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Ocenia się, że 60-80 mln par na świecie (wg danych WHO) dotkniętych jest stale lub okresowo problemem niepłodności. W społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych częstość niepłodności jest szacowana na 10 - 12% populacji.³ Jedna na sześć par na całym świecie doświadcza problemów związanych z niepłodnością co najmniej raz w okresie rozrodczym życia. Według *European Society of Human Reproduction and Embryology* częstość występowania niepłodności szacuje się na 9% kobiet w wieku 20-44 lat na całym świecie.⁴

W badaniu Mascarenhas 2012 oceniającym częstość występowania niepłodności w latach 1990-2010 w 101 krajach na podstawie 277 badań demograficznych i dotyczących reprodukcji (zarówno międzynarodowych, jak również narodowych i regionalnych) wykazano, że w 2010 roku 1,9% kobiet w wieku 20-44 lat, starających się o dziecko, nie było w stanie urodzić po raz pierwszy żywego dziecka (niepłodność pierwotna; 95%CI#:

95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).


1,7%; 2,2%) oraz 10,5% kobiet starających się o dziecko po wcześniejszym urodzeniu żywego dziecka nie było w stanie urodzić kolejnego żywego dziecka (niepłodność wtórna; 95%CI: 9,5%; 11,7%). Poziomy niepłodności były podobne w latach 1990 i 2010. Obserwowano spadek częstości występowania niepłodności pierwotnej o 0,1 pkt procentowego (w roku 1990: 2,0% [95%CI: 1,9; 2,2]) oraz wzrost częstości występowania niepłodności wtórnej o 0,4 [95%CI: -0,8; 1,6] pkt procentowego (w roku 1990: 10,2% [95%CI: 9,3; 11,1]).⁵

Częstość występowania niepłodności pierwotnej jest wyższa wśród kobiet w wieku 20-24 lat (2,7% [95%CI: 2,4; 3,0] w 2010 roku) niż wśród kobiet w wieku 25-29 lat (2,0% [95%CI: 1,8; 2,2] w 2010 roku) oraz 30-44 lat (od 1,6% do 1,7% w 2010 roku). Częstość występowania niepłodności wtórnej gwałtownie wzrasta wraz z wiekiem, od 2,6% [95%CI: 2,3; 3,0] u kobiet w wieku 20-24 lat do 27,1% [95%CI: 24,7; 29,9] u kobiet w wieku 40-44 lat.⁵

Niepłodność dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym, w Polsce jest to około 1,5 mln par.^{6,7} W programie lekowym dla miasta Częstochowy wymienia się liczbę 1,2 - 1,3 mln par w Polsce.³

Za 40-60% przypadków odpowiada czynnik męski. W badaniu Bablok 2011 przeprowadzonym w 4 ośrodkach w Polsce (N=1 517) wykazano, że czynnik męski jest odpowiedzialny za 55,73% przypadków niepłodności wśród par z niepłodnością pierwotną.⁸

Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego może być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach, które zapewniają możliwość takiego leczenia oraz dysponują odpowiednią doświadczoną kadrą oraz odpowiednią aparaturą medyczną i w ostatnich latach wykonały co najmniej 200 programów zapłodnienia pozaustrojowego rocznie.

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi raka gruczołu krokowego znajduje się w osobnym dokumencie:  Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomagającym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2013.

3.2 Goserelina i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania

Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego nie jest finansowane przez system powszechnych ubezpieczeń zdrowotnych, co w znacznym stopniu ogranicza dostęp ubezpieczonych do tego typu świadczeń. Należy zauważyć, że metody te bardzo często stanowią jedyną drogę do uzyskania potomstwa. Ani procedura zapłodnienia pozaustrojowego, ani koszt leków stosowanych do indukcji owulacji nie są objęte refundacją ze środków publicznych.³

Agencja Oceny Technologii Medycznych wydała 2 opinie na temat projektów Programów Zdrowotnych dotyczących leczenia niepłodności:⁹

- rok 2013: „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia;^{10,22}
- rok 2012 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014” miasta Częstochowa.¹¹

Obydwie opinie były pozytywne.

„Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”^{10,22,12}

Program ten ma na celu zapewnienie równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność, a wyczerpały się lub nie istnieją inne metody jej leczenia. Warunkiem zakwalifikowania do udziału w Programie jest nieukończenie przez kobietę 40-tego roku życia. Jako cele pośrednie wskazano obniżenie liczby bezdzietnych par, zapewnienie najwyższego standardu leczenia niepłodności i zwiększenie jego skuteczności, poprawę trendów demograficznych. Koszty realizacji Programu obejmują koszty procedur zapłodnienia pozaustrojowego objętych Programem oraz koszty funkcjonowania rejestru utworzonego prowadzonego na podstawie art. 20 ust. 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. Nr 113, poz. 657, z późn. zm.). Koszty realizacji Programu (w latach 2013-2016), które mają być zapewnione w budżecie państwa, określono na kwotę 247 199 500 zł szacując, że z procedury zapłodnienia pozaustrojowego będzie mogło skorzystać około 15 tysięcy par.²²

Leczenie niepłodności jest w Polsce finansowane ze środków publicznych, do świadczeń gwarantowanych nie należą jednak zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, w tym zapłodnienie in vitro. Możliwość finansowania leczenia niepłodności metodą in vitro ze środków publicznych, przeznaczonych na realizację opiniowanego Programu, niewątpliwie stanowiła będzie o poprawie dostępności tego rodzaju procedur dla wielu par, dla których koszty leczenia są wciąż zbyt wysokie. Opiniowany projekt przewiduje finansowanie części biotechnologicznej procedury, leki do stymulacji nie będą aktualnie refundowane. Mając na uwadze powyższe, szacunkowo finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury. Program przewiduje dofinansowanie do trzech cykli leczenia. Kryteria kwalifikacji do Programu w większej części pokrywają się z rekomendacjami PTMR (Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu). Towarzystwo zaleca rozpoczęcie leczenia po 12 stymulowanych cyklach bez efektu, natomiast w Programie wymaganych jest 6 cykli.

Kryteria kwalifikacji do Programu i wykluczenia z niego oraz kosztorys i inne dodatkowe informacje przedstawiono w Aneksie (patrz rozdz. 11.7).

„Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014”^{11,3}

Populację programu stanowi ok. 160 par, które nie mogą zrealizować planów rozrod-
czych poprzez naturalną koncepcję. Za cele główne przyjęto:¹¹

- Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego w oparciu o określone standardy postępowania i procedury medyczne,
- Poprawę dostępu mieszkańców Częstochowy do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności.

Jako cele szczegółowe wskazano:¹¹

- obniżenie odsetka par bezdzietnych w populacji częstochowskiej,
- zapewnienie najwyższego standardu leczenia pacjentom,
- zwiększenie skuteczności leczenia,
- obniżenie kosztów ponoszonych przez pacjentki,
- osiągnięcie korzystnych trendów demograficznych oraz zachowań społecznych.

Zespół ekspertów ocenia, że koszt jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego wynosi średnio 5000-7000 zł; bez uwzględnienia kosztów leczenia farmakologicznego, którego koszt wynosi ok. 4.000 zł (dotyczy to leków do indukcji owulacji, które nie są refundowane). Ani procedura zapłodnienia pozaustrojowego, ani koszt leków stosowanych do indukcji owulacji nie są objęte dofinansowaniem ze środków publicznych.³

Program obejmuje dofinansowanie do wysokości 80% kosztów (łącznie nie więcej niż 3000 zł) co najmniej jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego obejmującej przy-
najmniej przeprowadzenie następujących elementów:³

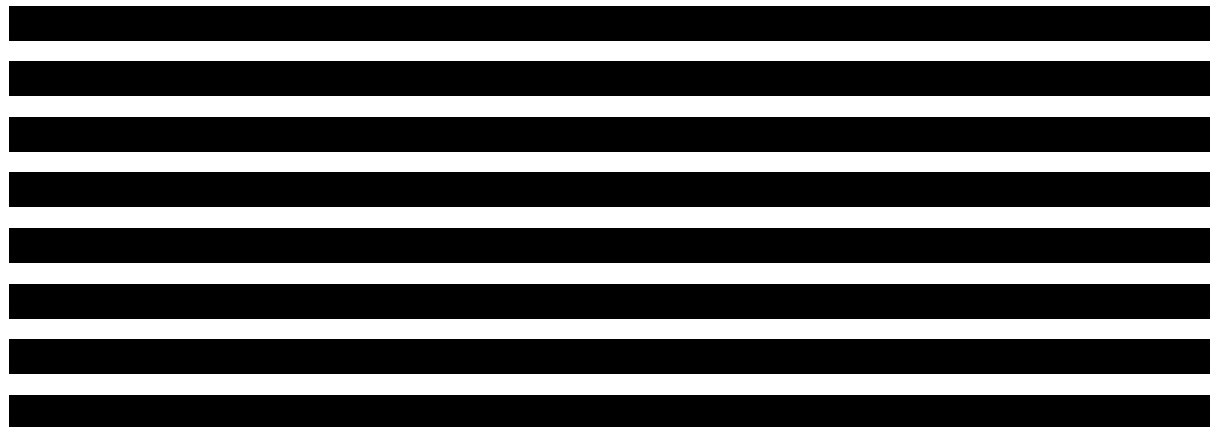
- stymulacji mnogiego jajczkowania;
- wykonanie punkcji pęcherzyków jajowych;
- znieczulenie ogólne podczas punkcji;
- pozaustrojowe zapłodnienie i nadzór nad rozwojem zarodków in vitro;
- transfer zarodków do jamy macicy.

Jeżeli procedura z powodów medycznych zakończy się na wcześniejszym etapie to dofi-
nansowanie obejmuje przeprowadzone do tego etapu elementy, również w wys. do 80%
zł (łącznie nie więcej niż 3000zł). Program zakłada możliwość jednorazowego dofinan-
sowania do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego pod warunkiem przeprowadzenia co
najmniej jednej procedury. Pozostałe koszty procedury ponoszą pacjenci.³

Do programu zostaną zakwalifikowane pary niemogące zrealizować planów rozrod-
czych poprzez naturalną koncepcję, które spełniają następujące kryteria:¹¹

- wiek kobiety mieści się w przedziale 20-37 lat wg rocznika urodzenia;
- zostały zakwalifikowane do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego przez Realizatora Programu, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu;
- poddały się wcześniej leczeniu niższego rzędu, które zakończyło się niepowodzeniem lub posiadają bezpośrednie wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego,
- pozostają w związku małżeńskim;
- posiadają zameldowanie stałe na terenie Częstochowy przynajmniej od roku.

Para małżeńska może skorzystać z jednokrotnego dofinansowania w okresie realizacji programu. Program zaplanowany został na lata 2012-2014. W całości finansowany ma być z budżetu miasta Częstochowa. Roczny koszt programu w 1. roku (ostatni kwartał 2012) wynosi 110 tysięcy złotych.¹¹



4 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych włączonych do analizy.

4.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

4.1.1 Kryteria włączenia

Do analizy efektywności klinicznej włączono wszystkie badania kliniczne z randomizacją

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego⁷ w stymulacji mnogiego jajczkowania stosowany jest: protokół krótki z agonistami GnRH, protokół długi z agonistami GnRH, protokół z antagonistami GnRH. [REDACTED]

[REDACTED]

4.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

[REDACTED]

4.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia [REDACTED]
- EMBASE (Ovid) z datą odcięcia [REDACTED]
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia [REDACTED]

- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia [REDACTED]

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych bezpośrednio na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; zebrane w osobnym dokumencie: [REDACTED] Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2013, rozdz. 2.9.3).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov/>,
 - <http://www.controlled-trials.com/>,
 - <http://www.astrazeneca.pl>, <http://www.astrazeneca.com>,
<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/>.

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 5.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych, przeprowadzonego [REDACTED] przedstawiono w aneksie 11.3.

4.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) były przeszukiwane z datą odcięcia [REDACTED]. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (K.G., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 3-5, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) oraz *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

4.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 5.2.). Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

4.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad¹³ – patrz aneks 11.1.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- odsetka pacjentek, które nie ukończyły badania lub zostały wykluczone z badania,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 5.2.2 (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W aneksie 11.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

4.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania (lub zdarzenia) niepożądane.

4.7 Analiza statystyczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą *Microsoft Excel 2010*.

5 Wyniki przeglądu systematycznego

5.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

[REDACTED] (bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 4.3.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w rozdz. 0.

5.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace pierwotne zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Diagram wg QUOROM¹⁴, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na rysunku 1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

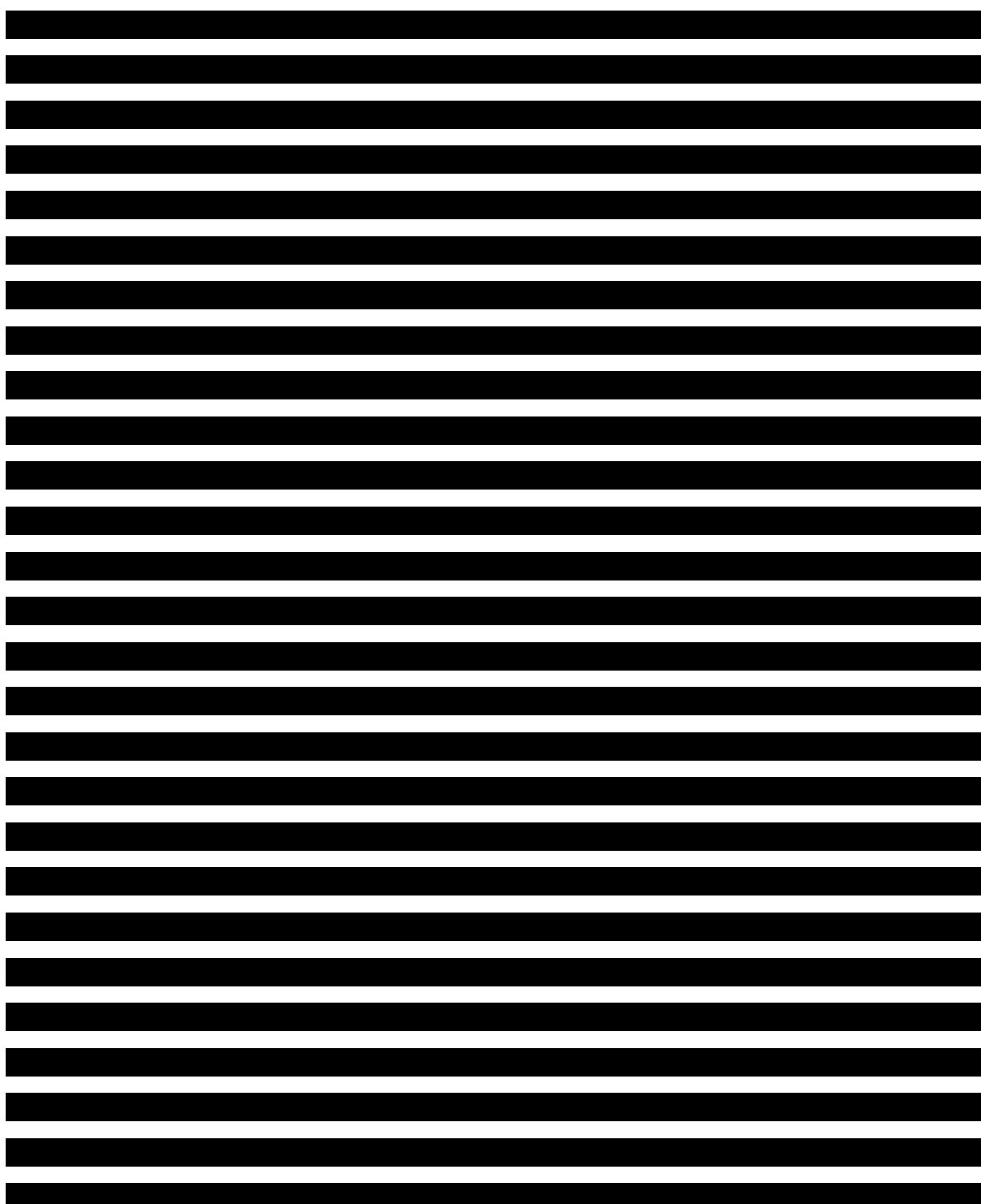
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 0.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 0.

[Redacted content]

[REDACTED]

5.2.1 Metodyka badań randomizowanych

[REDACTED]

Populację badań stanowiły kobiety, u których przeprowadzono stymulację jajników w ramach przygotowania do rozrodu wspomaganego, głównie w ramach procedury zapłodnienia *in vitro* (ang. *in vitro fertilisation*, IVF; [REDACTED])

[REDACTED]

Wszystkie chore otrzymywały również gonadotropiny menopauzalne włączane w różnym momencie terapii w zależności od analizowanych leków lub protokołów leczenia.

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

5.2.5 Charakterystyka populacji

Populację badań stanowiły kobiety, u których przeprowadzono stymulację jajników w ramach przygotowania do rozrodu wspomaganego, głównie w ramach procedury zapłodnienia in vitro [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych dla populacji chorych analizowanych we włączonych badaniach przedstawiono w poniższych tabelach. Brak jest rozbudowanych charakterystyk chorych, co ogranicza możliwość porównania chorych pomiędzy poszczególnymi badaniami.

[REDACTED]

[Redacted text block]

5.2.6 Pacjentki, które nie ukończyły badania

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

6 Ocena skuteczności

[Redacted content]

Wyniki oceny skuteczności z włączonych badań zebrano w tabelach (patrz rozdz. **Error! Reference source not found., Error! Reference source not found., Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.**).

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted content]

7 Ocena bezpieczeństwa

Zestawienie zdarzeń niepożądanych wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [redacted] Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2013).

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu gosereliny nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.¹⁶

Nie zidentyfikowano raportów i analiz Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA) dotyczących bezpieczeństwa analizowanej terapii – gosereliny.

[redacted]

[Redacted text block]

Przyczyny przerwania badań analizowano w rozdz. 5.2.6.

[Redacted text block]

Wyniki oceny bezpieczeństwa z włączonych badań zebrano w tabelach (patrz rozdz. **Error! Reference source not found., Error! Reference source not found., Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.**).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

8 Dyskusja

Agencja Oceny Technologii Medycznych wydała opinię pozytywną na temat projektu ogólnopolskiego Programu Zdrowotnego dotyczącego leczenia niepłodności w latach 2013-2016.^{9,10} Program ten ma na celu zapewnienie równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność, a wyczerpały się lub nie istnieją inne metody jej leczenia. Warunkiem zakwalifikowania do udziału w Programie jest nieukończenie przez kobietę 40-tego roku życia. Program przewiduje dofinansowanie do trzech cykli leczenia. Koszty realizacji Programu (w latach 2013-2016), które mają być zapewnione w budżecie państwa, określono na kwotę 247 199 500 zł, szacując, że z procedury zapłodnienia pozaustrojowego będzie mogło skorzystać około 15 tysięcy par.²²

Niniejsza analiza dotyczy kobiet, którym goserelina jest podawana w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym.

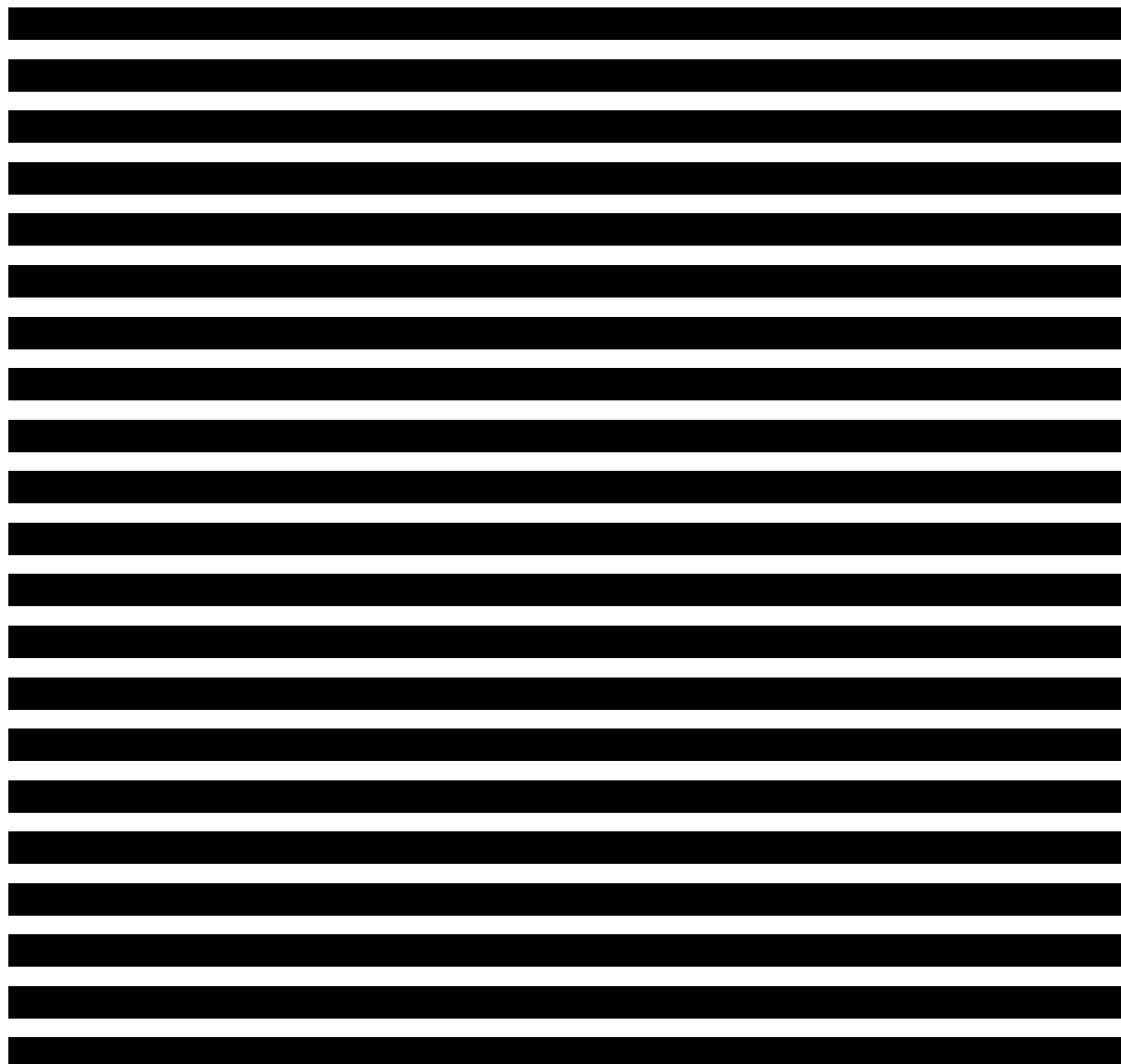
Wyszukiwanie badań prowadzono w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach medycznych baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* oraz referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

[Redacted content]

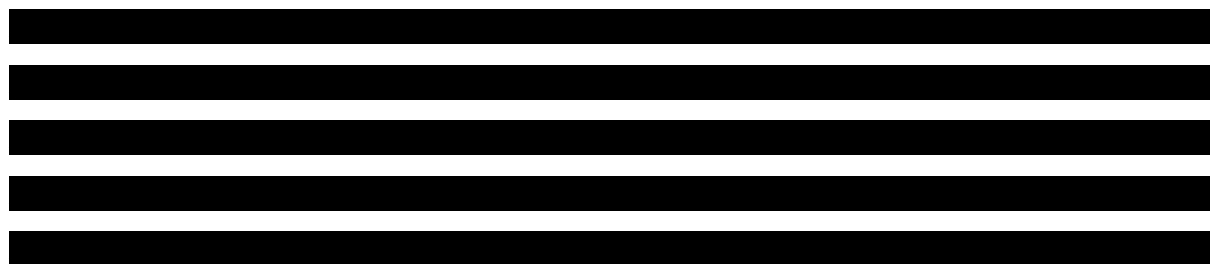
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



Goserelina jest podawana w ramach rozrodu wspomaganego w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji. **Stymulacja jajników podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia jest postępowaniem z wyboru.** Zapewnia to optymalną szansę na ciążę.¹⁷ **Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury.**⁷



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (maj-czerwiec 2013 r.), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

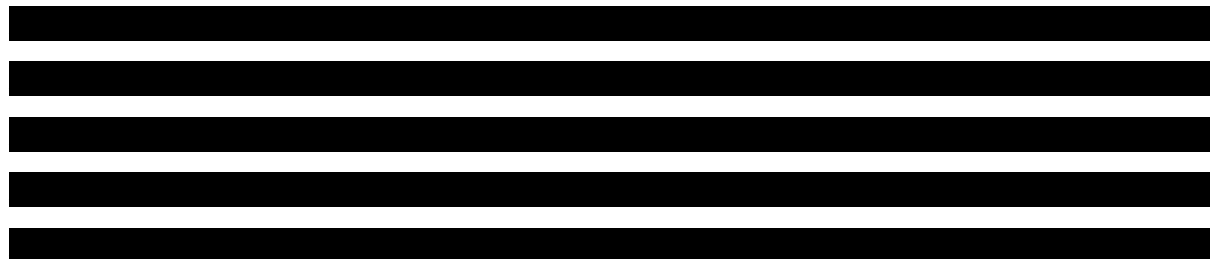
Niepłodność dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym, w Polsce jest to około 1,5 mln par.^{6,7}

Leczenie niepłodności jest w Polsce finansowane ze środków publicznych; do świadczeń gwarantowanych nie należą jednak zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, w tym zapłodnienie in vitro. Możliwość finansowania leczenia niepłodności metodą in vitro ze środków publicznych stwarza „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia, który został pozytywnie zaopiniowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych.¹⁰ Możliwość taka niewątpliwie stanowiła będzie o poprawie dostępności tego rodzaju procedur dla wielu par, dla których koszty leczenia są wciąż zbyt wysokie. Opiniowany projekt przewiduje finansowanie części biotechnologicznej procedury, leki do stymulacji nie będą aktualnie refundowane. Mając na uwadze powyższe, szacunkowo finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury. Kryteria kwalifikacji do Programu w większej części pokrywają się z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu. Towarzystwo zaleca rozpoczęcie leczenia po 12 stymulowanych cyklach bez efektu, natomiast w Programie wymaganych jest 6 cykli.¹⁰

Zgodnie z opinią Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych program dotyczy istotnego społecznie problemu zdrowotnego, dając części potencjalnych rodziców szansę posiadania potomstwa, dzięki zastosowaniu zaawansowanych technik wspomaganego rozrodu, w tym zapłodnienia pozaustrojowego. Możliwość finansowania leczenia niepłodności metodą in vitro ze środków publicznych, niewątpliwie stanowiła będzie o poprawie dostępności tego rodzaju procedur dla wielu par, dla których koszty leczenia są wciąż zbyt wysokie.

Mając na uwadze powyższe zapisy opinii Prezesa AOTM, naturalną konsekwencją finansowania części biotechnologicznej procedury jest umożliwienie również dostępu do leków finansowanych ze środków publicznych.

Goserelina może stanowić potencjalną opcję terapeutyczną dla kobiet niepłodnych, leczonych w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym.



Zgodnie z praktyką kliniczną (odzwierciedloną w wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego) analogi gonadoliberyny stanowią istotną rolę w procedurach zapłodnienia in vitro. Protokoły krótki i długi z agonistami gonadoliberyny (do których należy goserelina) oraz protokół z antagonistami gonadoliberyny stosowane są w ramach stymulacji mnogiego jajczkowania, która jest postępowaniem z wyboru podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia.⁷

9 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

10 Wnioski

W niniejszej analizie porównano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gosereliny podawanej kobietom w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Goserelina jest podawana w ramach rozrodu wspomaganego w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w ramach protokołów stymulacyjnych. Stymulacja jajników podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia jest powszechnie uznanym postępowaniem z wyboru.¹⁷

Kontrolowana hiperstymulacja jajników jest zasadniczym etapem leczenia niepłodności technikami rozrodu wspomaganego. Ma ona na celu uzyskanie dojrzałych komórek jajowych o wysokim potencjale reprodukcyjnym. Jest to jeden z podstawowych warunków osiągnięcia, na dalszym etapie leczenia, pożądanych wyników embriologicznych oraz klinicznych.¹⁸

W związku z przedstawionymi dowodami naukowymi goserelina charakteryzuje się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w ramach analizowanego problemu decyzyjnego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym należy podkreślić znaczenie praktyki klinicznej (odzwierciedlonej w wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego), gdzie w procedurach zapłodnienia in vitro analogi gonadoliberyny (w tym goserelina) stanowią istotną rolę.

W celu zahamowania czynności przysadki, jako części procedury zapłodnienia in vitro, zastosowanie agonisty gonadoliberyny dołączonego do stymulacji gonadotropinami ułatwia kontrolę cyklu i powoduje większą częstość występowania ciąży niż w przypadku zastosowania gonadotropin w monoterapii.¹⁹ Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są leki z grupy agonistów GnRH (w protokole krótkim i długim, do których należy goserelina) oraz leki z grupy antagonistów GnRH.⁷ [REDACTED]

[REDACTED]

Pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” przewiduje finansowanie jedynie części biotechnologicznej procedury, natomiast aktualnie nie obejmuje refundacji leków do stymulacji, m.in. gosereliny. Mając na uwadze zapisy opinii Prezesa AOTM oraz obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego naturalną konsekwencją finansowanie części biotechnologicznej procedury [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych tabelach zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE.²⁰ W aneksie 11.2 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

11 Aneks

11.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 1. Arkusz oceny badania wg Jadad.

| Kryterium | Odpowiedź | Punktacja | Ocena |
|--|-----------|-----------|-------|
| randomizacja | tak/nie | 1 lub 0 | |
| opisana, poprawna metodologia randomizacji | tak/nie | 1 lub -1 | |
| metoda podwójnie ślepej próby | tak/nie | 1 lub 0 | |
| poprawna metodologia zaślepienia | tak/nie | 1 lub -1 | |
| opis utraty pacjentek w badaniu | tak/nie | 1 lub 0 | |
| suma (max 5) | | | |

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

11.2 Kryteria oceny według GRADE^{20,21}

| Waga punktu końcowego | Interpretacja | Przedział punktowy |
|-----------------------|---|--------------------|
| krytyczna | zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii | 7-9 |
| wysoka | istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii | 4-6 |
| niska | mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii | 1-3 |

| Jakość dowodów ogółem | Interpretacja | Obniżenie punktacji |
|-----------------------|---|---------------------|
| wysoka | jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego | ⊕⊕⊕⊕ |
| umiarkowana | jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny | ⊕⊕⊕○ |
| niska | nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu | ⊕⊕○○ |
| bardzo niska | mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu | ⊕○○○ |

| Jakość badań | | | | |
|--|-----------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| | wysoka (RTC) | umiarkowana | niska (badania obserwacyjne) | bardzo niska (pozostałe badania) |
| Ograniczenia metodyki badań | | | | |
| | | bez ograniczeń | istotne | bardzo istotne |
| modyfikacja oceny jakości badań | - | | -1 | -2 |
| Spójność wyników z różnych badań | | | | |
| | | brak istotnej niespójności | istotna niespójność | bardzo istotna niespójność |
| modyfikacja oceny jakości badań | - | | -1 | -2 |
| Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową | | | | |
| | | bezpośredni | umiarkowany | wątpliwy |
| modyfikacja oceny jakości badań | - | | -1 | -2 |
| Brak precyzji oszacowania wyników | | | | |
| | | nie występuje | istotny | bardzo istotny |
| modyfikacja oceny jakości badań | - | | -1 | -2 |
| Dodatkowe czynniki | | | | |
| <i>błąd publikacji</i> | | mało prawdopodobny | prawdopodobny | bardzo prawdopodobny |
| modyfikacja oceny jakości badań | - | | -1 | -2 |
| <i>efekt kumulacji wyników</i> | | brak | duży | bardzo duży |
| modyfikacja oceny jakości badań | - | | +1 | +2 |
| <i>efekt zakłócania wyników</i> | | brak | zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1 | zwiększa efekt, RR~1 |
| modyfikacja oceny jakości badań | - | | +1 | +1 |
| <i>efekt zależny od dawki</i> | | Brak | | Występuje |
| modyfikacja oceny jakości badań | - | | +1 | |

11.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

[REDACTED] przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov, Controlled-Trials.com, AstraZeneca CLINICAL TRIALS.com, astrazeneca.pl, astrazeneca.com z wykorzystaniem słów kluczowych *goserelin*, *Zoladex*.

Brak jest badań klinicznych w toku dla gosereliny podawanej kobietom w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.4 Spis badań włączonych do przeglądu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

11.5 Spis badań wykluczonych z przeglądu

[Redacted text block]

[Redacted content]

11.6 Krytyczna ocena badań randomizowanych

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.7 Program MZ²²

Przed przystąpieniem do Programu u par należy wykonać:²²

- 1) testy serologiczne w kierunku infekcji wirusami zapalenia wątroby B i C oraz HIV;
- 2) testy serologiczne w kierunku infekcji *Chlamydia trachomatis*;
- 3) testy serologiczne w kierunku kiły;
- 4) oznaczenia grupy krwi kobiety i czynnika Rh.

Kwalifikacja do zapłodnienia pozaustrojowego²²

Z Programu będą mogli skorzystać:

1. pary, u których stwierdzono i potwierdzono dokumentacją medyczną, bezwzględną przyczynę niepłodności lub nieskuteczne zgodne z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do Programu (z zastrzeżeniami wskazanymi poniżej), a kobieta w dniu zgłoszenia do Programu nie ukończyła 40-tego roku życia. Wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego obejmują:
 - a) czynnik jajowodowy:
 - u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów,
 - u pacjentek zdyskwalifikowanych z powodu braku szansy na powodzenie leczenia operacyjnego niepłodności,
 - u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po nieskutecznej operacji mikrochirurgicznej;
 - b) czynnik jajnikowy niepłodności:
 - brak ciąży po co najmniej sześciu cyklach farmakologicznej indukcji jajczkowania;
 - c) endometrioza:
 - I, II stopień, tak jak niepłodność niewyjaśniona (patrz niżej),
 - III, IV stopień, tak jak czynnik jajowodowy;
 - d) niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (idiopatyczna):
 - u kobiet do ukończenia 35 roku życia, jeżeli trwa więcej niż 24 miesiące,
 - u kobiet powyżej 35 roku życia, jeżeli trwa więcej niż 12 miesięcy;
 - e) czynnik męski:
 - w przypadku stwierdzenia gęstości plemników poniżej 3 mln./m1 nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy,
 - w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 - 15 mln./m1 nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 24 miesiące;
2. pacjenci z odroczoną płodnością z powodów onkologicznych oraz zakaźnych (osoby, u których w wyniku leczenia lub z innych powodów może dojść do utraty płodności w przyszłości).

Kryteria wykluczenia stanowią:²²

1. brak możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów;
2. potencjalne ryzyko braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania: (hormon folikulotropowy - FSH powyżej 15 mU/mL w 2-3 dniu cyklu lub hormonu antimullerowski AMH poniżej 0,5 ng/mL);
3. nieodpowiednia odpowiedź na prawidłowo przeprowadzoną stymulację jajczkowania, czego wyrazem był brak pozyskania komórek jajowych w 2 cyklach stymulacji;
4. nawracające utraty ciąży w tym samym związku;
5. wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży;
6. brak macicy.

W ramach Programu para ma prawo skorzystać trzykrotnie ze zindywidualizowanej procedury wspomaganego rozrodu. Kolejny cykl pobrania i zapłodnienia komórki jajowej nie może być wykonany bez wykorzystania (wszystkich) wcześniej uzyskanych i przechowywanych zarodków. Po zakwalifikowaniu pary do zapłodnienia pozaustrojowego wszystkie procedury są finansowane w ramach programu.²²

Realizacja części klinicznej w ramach programu gwarantuje dostęp do usług medycznych:

- 1) koniecznych badań laboratoryjnych,
- 2) badań dodatkowych

- w celu optymalnego i bezpiecznego przeprowadzenia kontrolowanej indukcji jajczkowania oraz oceny skuteczności indukcji.

Część biotechnologiczna obejmuje:²²

- 1) pobranie komórek jajowych,
- 2) zapłodnienie pozaustrojowe
- 3) hodowlę zarodków,
- 4) transfer zarodków do macicy,
- 5) przechowywanie zarodków.

Rejestr²²

Planowane jest utworzenie rejestru prowadzonego na podstawie art. 20 ust. 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. Nr 113, poz. 657, z późn. zm.). Podmiotem prowadzącym rejestr będzie minister właściwy do spraw zdrowia, natomiast podmiotem odpowiedzialnym za funkcjonowanie systemu teleinformatycznego jest Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia.

Ze względu na zakres raportowanych danych rejestr będzie zawierał w szczególności następujące dane:

- dane identyfikujące realizatora;
- dane identyfikujące pacjenta;
- spełnianie kryteriów włączenia do programu lub obecność kryteriów wykluczenia;
- zestaw kluczowych danych opisujących proces leczenia;
- zestaw kluczowych danych embriologicznych zapewniających monitorowanie liczby uzyskanych gamet, powstających, przenoszonych oraz przechowywanych zarodków;
- zestaw kluczowych danych opisujących wynik leczenia w postaci testów i wyników badań świadczących o ciąży biochemicznych, klinicznych, przebiegu ciąży i porodów, zdrowia noworodków.

Dane osobowe przetwarzane w rejestrze podlegają ochronie na poziomie wysokim.

Kosztorys²²

Koszty realizacji Programu obejmują koszty procedur zapłodnienia pozaustrojowego objętych Programem oraz koszty funkcjonowania rejestru utworzonego prowadzonego na podstawie art. 20 ust. 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. Nr 113, poz. 657, z późn. zm.).

Koszty realizacji Programu w latach 2013 — 2016 z budżetu państwa z części pozostającej w dyspozycji Ministra Zdrowia wyniosą: 247 199 500 zł; w tym: środki bieżące wynosić będą 247 009 500 zł, a środki majątkowe 190 000 zł.

W Programie przyjęto, że skuteczność każdej próby wynosi 30%. W pierwszym roku leczenie, składające się maksymalnie z trzech prób, rozpocznie 2 000 par, w drugim ok. 5 500 par, a w trzecim ok. 7 500 par.

Koszt pojedynczego cyklu został określony na maksymalną kwotę 7 510 zł w oparciu o poniższą kalkulację:

| Rodzaj usługi | Koszt jednostkowy | Średnia liczba świadczeń | Koszt całkowity |
|--------------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| część kliniczna, w tym: | - | - | 2 310 zł |
| wizyty lekarskie | 35 zł | 6 | 210 zł |
| badania USG | 50 zł | 6 | 300 zł |
| badania estradiolu | 25 zł | 6 | 150 zł |
| badania progesteronu | 25 zł | 6 | 150 zł |
| punkcja jajników | 800 zł | 1 | 800 zł |

| Rodzaj usługi | Koszt jednostkowy | Średnia liczba świadczeń | Koszt całkowity |
|---|-------------------|--------------------------|-----------------|
| znieczulenie anestezyjologiczne | 400 zł | 1 | 400 zł |
| badania w kierunku chorób zakaźnych | 30 zł | 10 | 300 zł |
| część biotechnologiczna, w tym: | - | - | 5 200 zł |
| preparatyka nasienia | 400 zł | 1 | 400 zł |
| zapłodnienie IVF/ICSI średnio | 1 500 zł | 1 | 1 500 zł |
| hodowla zarodków | 1 300 zł | 1 | 1 300 zł |
| przeniesienie zarodków | 1 000 zł | 1 | 1 000 zł |
| przeniesienie kriokonserwowanych zarodków | 1 000 zł | 1 | 1 000 zł |
| razem | - | - | 7 510 zł |

Szacunkowe koszty realizacji w poszczególnych latach kształtują się następująco:

| Koszt realizacji programu w 2013 r. | |
|--------------------------------------|----------------------|
| koszt świadczeń | 32 668 500 zł |
| • koszt pojedynczego cyklu | 7 510 zł |
| • liczba cykli | 4 350 |
| koszt rady | 15 000 zł |
| • koszt pojedynczego posiedzenia | 7 500 zł |
| • szacowana liczba posiedzeń | 2 |
| koszt rejestru | 370 000 zł |
| • utworzenie i uruchomienie rejestru | 180 000 zł |
| • zakup sprzętu | 190 000 zł |
| koszt całkowity | 33 053 500 zł |

| Koszt realizacji programu w 2014 r. | |
|-------------------------------------|----------------------|
| koszt świadczeń | 82 610 000 zł |
| • koszt pojedynczego cyklu | 7 510 zł |
| • liczba cykli | 11 000 |
| koszt rady | 30 000 zł |

| Koszt realizacji programu w 2014 r. | |
|-------------------------------------|----------------------|
| • koszt pojedynczego posiedzenia | 7 500 zł |
| • szacowana liczba posiedzeń | 4 |
| koszt rejestru | 18 000 zł |
| • miesięczne koszty eksploatacyjne | 1 500 zł |
| koszt całkowity | 82 658 000 zł |

| Koszt realizacji programu w 2015 r. (oraz do dnia 30.06.2016 r.) | |
|--|-----------------------|
| koszt świadczeń | 131 425 000 zł |
| • koszt pojedynczego cyklu | 7 510 zł |
| • liczba cykli | 17 500 |
| koszt rady | 45 000 zł |
| • koszt pojedynczego posiedzenia | 7 500 zł |
| • szacowana liczba posiedzeń | 6 |
| koszt rejestru | 18 000 zł |
| • miesięczne koszty eksploatacyjne | 1 500 zł |
| koszt całkowity | 131 488 000 zł |

Przy założeniu realizacji Programu na rzecz 15 tys. par, szacunkowych kosztów pojedynczego cyklu na maksymalnym poziomie 7 510 zł, kosztów utrzymania rejestru oraz kosztów związanych z udziałem członków Rady Programowej w posiedzeniach ° wydatki szacuje się na maksymalnym poziomie 247 199 500 zł, w związku z czym taka kwota zostanie zarezerwowana na realizację Programu. Koszty związane z utworzeniem i utrzymaniem rejestru będą ponoszone przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia.

Rada Programowa²²

Minister właściwy do spraw zdrowia powołuje Radę Programową, która będzie składała się z co najmniej pięciu osób, w tym autorytetów nauki w dziedzinie wspomaganego rozrodu. Zadaniem Rady będą:

- ewaluacja, monitorowanie i ocena stopnia osiągnięcia celów Programu;
- merytoryczna ocena realizacji poszczególnych elementów Programu;

- przedstawienie propozycji podziału środków na poszczególne zadania, w ramach kwoty zaplanowanej na Program w danym roku budżetowym;
- inicjatywa w zakresie wprowadzenia do Programu nowych zadań;
- określenie mierników monitorowania oczekiwanych efektów realizacji Programu;
- udział w pracach komisji konkursowych mających na celu wybór realizatorów zadań Programu;
- opracowywanie raportów dla ministra właściwego do spraw zdrowia, zawierających wszechstronną ocenę Programu, rocznych w terminie 30 dni po upływie roku kalendarzowego, a raportu końcowego w terminie 40 dni od daty zakończenia Programu.

Kontynuacja działań podjętych w programie²²

Po ocenie efektów realizacji Programu w ostatnim roku jego funkcjonowania możliwe będzie ewentualne kontynuowanie realizacji procedury zapłodnienia pozaustrojowego w ramach programu zdrowotnego ustanowionego na podstawie art. 48 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych bądź jako świadczenie gwarantowane finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Program będzie podlegał w trakcie jego trwania stałemu monitorowaniu i doskonaleniu zapisów.

W przypadku kontynuacji programu kontynuowane będzie także finansowanie rejestru. Po przyjęciu ustawy o zapłodnieniu pozaustrojowym należy rozważyć przekształcenie utworzonego rejestru w rejestr obejmujący informacje ze wszystkich jednostek świadczących zadania z zakresu zapłodnienia pozaustrojowego w Polsce.

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text block]

[REDACTED]

12 Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa gosereliny (diagram QUOROM). **Error! Bookmark not defined.**

13

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]