



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu produktu leczniczego  
Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg,  
1 amp.-strzyk., kod EAN: 5909990082315  
we wskazaniu: rozród wspomagany**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-13/2013

Data ukończenia: **16 sierpnia 2013 r.**

## Wykaz skrótów

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AE** – analiza ekonomiczna

**AK** – analiza kliniczna

**AMH** – (ang. *Anti-Müllerian hormone*) hormon anty-Müllerowski

**AR** – analiza racjonalizacyjna

**AR** - (ang. *Assisted Reproduction*) rozród wspomagany

**ART** – (ang. *Assisted Reproduction Techniques*) – techniki rozrodu wspomaganego

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**BIA** – analiza wpływu na budżet

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

**GnRH** - (ang. *Gonadotropin-Releasing Hormone*) hormon uwalniający gonadotropinę

**GOS** - goserelina

**ICSI** - (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*) docytoplazmatyczna iniekcja plemnika

**Komparator** - interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**IVF** - (ang. *In Vitro Fertilisation*) zapłodnienie pozaustrojowe

**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.)

**LHRH** - (ang. *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) hormon uwalniający hormon luteinizujący

**MD** – (ang. *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**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

**OHSS** - (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*) zespół nadmiernej stymulacji owulacji

**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)

**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

**SD** – (ang. *Standard Deviation*) – odchylenie standardowe

**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

**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

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – AstraZeneca UK Limited.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. w imieniu AstraZeneca UK Limited 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:** AstraZeneca UK Limited.

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.

---

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	8
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>14</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	30
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	37
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	37
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>39</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	39
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	39
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	44
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	44
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	46
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	47
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>48</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	54
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	54
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	57
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	58
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>59</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>59</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>59</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>61</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	61
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	62
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	62
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>62</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>63</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>70</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>71</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

05.06.2013 r.,  
MZ-PLR-460-14222-12/JA/13

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: Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., kod EAN: 5909990082315

Wnioskowane wskazanie: rozród wspomagany

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

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

AstraZeneca UK Ltd.  
2 Kingdom Street  
London W2 6BD  
Wielka Brytania

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

AstraZeneca UK Ltd.

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (podkreślono leki refundowane):*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf), [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/24/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/24/akt.pdf),  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_p24062013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_p24062013.pdf),  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/urzedwpl\\_2009\\_czesc\\_2a\\_16062009.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/urzedwpl_2009_czesc_2a_16062009.pdf)

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., kod EAN: 5909990082315** we wskazaniu: **rozzród wspomagany**, wpłynął do AOTM dnia 7 czerwca 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-14222-12/JA/13, 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:

- Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Health Quest, Warszawa, maj 2013;
- Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza kliniczna, ██████████, Health Quest, Warszawa, maj 2013;
- Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza minimalizacji kosztów, ██████████, Health Quest, Warszawa, maj 2013;
- Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████, Health Quest, Warszawa, maj 2013;
- Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza racjonalizacyjna, ██████████, Health Quest, Warszawa, maj 2013.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 4 lipca 2013 r., znak: AOTM-OT-4350-13(4)/█████████/2013. W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosku pismem znak: MZ-PLR-460-16421-8/JA/13 z dnia 4 lipca 2013 r. oraz poinformował o zawieszeniu biegu terminu na rozpatrzenie wniosku do czasu przekazania uzupełnień. Wnioskodawca dnia 22 lipca 2013 r. złożył do Ministerstwa Zdrowia stosowne uzupełnienia. Ministerstwo Zdrowia dnia 26 lipca 2013 r. przekazało uzupełnienia do Agencji pismem znak: MZ-PLR-460-14222-15/JA/13.

Dodatkowo, dnia 13 sierpnia 2013 r. reprezentant wnioskodawcy przekazał do Agencji uzupełnienie dokumentacji wnioskowej pt. „Oszacowanie wielkości populacji dla stosowania leków z grupy agonistów GnRH w technikach wspomaganego rozrodu innych niż metody zapłodnienia pozaustrojowego”. Jako, że z treści pisma przewodniego nie wynikało, aby uzupełnienie powyższe zostało jednocześnie przekazane do Ministerstwa Zdrowia, Agencja przekazała uzupełnienie do MZ pismem z dnia 14 sierpnia 2013 r., znak: AOTM-OT-4350-13(21)/█████████/2013, oraz poinformowała, że opracowanie zostanie wykorzystane w analizie weryfikacyjnej Agencji.

### 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 Zoladex (goserelina) we wskazaniu rozród wspomagany. Wydane stanowisko i rekomendacja dotyczyły stosowania wnioskowanej technologii we wskazaniu leczenie raka gruczołu krokowego i uznały za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych lub dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zoladex oraz Zoladex LA.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji w sprawie refundacji substancji czynnych: ██████████



[REDAKTOWANE]. Wydane dokumenty dotyczyły innych wskazań i nie będą tutaj prezentowane.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**Niepłodność** to według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroba społeczna, która dotykając 60-80 mln par na świecie stanowi rosnący problem zdrowotny i społeczny. Według przyjętej powszechnie definicji, za niepłodność uważa się brak ciąży pomimo odbywania regularnych stosunków płciowych (2-3 w tygodniu) przez ponad 12 miesięcy bez stosowania antykoncepcji (Radwan 2011). Według WHO niepłodność można podzielić na pierwotną, u pary, która nigdy nie miała dziecka, oraz wtórną, kiedy niezdolność do poczęcia pojawia się po prawidłowej poprzedniej ciąży.

### 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 9% kobiet w wieku 20-44 lat na całym świecie jest niepłodna (ESHRE 2012). W Polsce obecnie odnotowuje się coraz większą liczbę par dotkniętych problemem bezpłodności - w programie lekowym dla Częstochowy na lata 2012-2014 liczbę takich par szacuje się na 1,2 – 1,3 mln. 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 inna metoda niż technika „in vitro”.

### 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. 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:

- bezwzględną, występującą w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie,
- ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest 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.

### Diagnostyka

Wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki jest, zgodnie z definicją niepłodności, roczny okres oczekiwania na ciążę bez efektu. Krótszy czas oczekiwania może być zastosowany w takich przypadkach jak:

- pacjentka powyżej 35 r.ż.;
- zaburzenia rytmu krwawień w wywiadzie;
- patologia macicy lub jajowodów;
- endometrioza;
- męski czynnik niepłodności w badaniach dotychczasowych (Radwan 2011).

Diagnostyka niepłodności powinna dotyczyć obojga partnerów, a nie każdego z nich osobno. Oprócz wywiadu rodzinnego i osobistego u kobiet wykonać należy badania przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, a także badania hormonalne (m.in. progesteron, FSH, LH, estradiol). Pomocne mogą być także badania obrazowe, jak np. ultrasonografia. Wśród inwazyjnych badań diagnostycznych wykonywanych u kobiet wymienia się histerosalpingografię (HSG) lub histerosonografię, które pozwalają ocenić jamę macicy i drożność jajowodów. U mężczyzn z kolei, poza wywiadem, konieczne jest przede wszystkim badanie nasienia. Dodatkowo wykonywane są badania hormonalne, ultrasonograficzne i genetyczne (Bączkowski 2012, Radwan 2011).

### 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:

1. Farmakologiczne przywrócenie płodności (np. leki indukujące jajczkowanie);
2. Metody chirurgiczne (np. laparoscopia);
3. Metody rozrodu wspomaganego (ang. *assisted reproduction techniques*, ART).

Termin „metody 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 (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;
- 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 dojrzwania 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.

Są one łączone w 3 schematach, stosowanych 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 krótko działającej 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 osiągnany 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 endogenny 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 LH.<sup>1</sup> 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 ciąży 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).

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 (odpowiedź 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.

<sup>1</sup> Wyrzut LH, który ma miejsce przed osiągnięciem pełnej dojrzałości przez pęcherzyk jajników, może spowodować przedwczesną luteinizację komórek ziarnistych. Dodatkowo, przedwczesny wyrzut LH może zaburzyć dojrzewanie komórki jajowej.

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);

- 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

Niepłodność wywiera silnie negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny, stan emocjonalny pary, jej funkcjonowanie społeczne i zawodowe. Wśród niepłodnych par obserwuje się stany obniżonego nastroju o natężeniu proporcjonalnym do wydłużania się czasu nieskutecznego leczenia. Jak wykazują badania, u 84% par współżyjących regularnie, niestosujących metod antykoncepcyjnych, współżycie doprowadzi do poczęcia dziecka w ciągu jednego roku; u dalszych 8% par do poczęcia dojdzie w ciągu drugiego roku starań. Po upływie 2 lat regularnego współżycia 93% kobiet w wieku 18-32 lat zachodzi w ciążę. Najwyższa płodność kobiet przypada pomiędzy 20 a 25 rokiem życia, po czym następuje stopniowe jej obniżanie - wyraźne po ukończeniu 32 roku życia, aż do całkowitego zaniku w wieku 45 lat i powyżej. Według danych European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) skuteczność zapłodnienia pozaustrojowego wynosi 20-40%. 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.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna,	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., EAN: 5909990082315
-------------------------------------	--

<b>droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	
<b>Substancja czynna</b>	goserelina
<b>Droga podania</b>	podskórnie
<b>Mechanizm działania</b>	Jako agonista gonadoliberyny (GnRH) hamuje wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH) doprowadzając do obniżenia stężenia testosteronu w surowicy mężczyzn i estradiolu u kobiet, ale początkowo może powodować przemijające zwiększenie stężenia tych hormonów. Działanie przemija po zakończeniu leczenia.

[http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex\\_3\\_6.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex_3_6.pdf)

Oprócz wnioskowanej prezentacji leku dopuszczony do obrotu jest również Zoladex LA, 10,8 mg, implant podskórny, 1 amp.-strz., EAN: 5909990783212, stosowany jedynie we wskazaniu leczenie raka gruczołu krokowego reagującego na leczenie hormonalne.

[http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex\\_LA.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex_LA.pdf)

### 2.5.2. Status rejestracyjny

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Procedura rejestracyjna</b>	niecentralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	1. 23/02/1994
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	rozród wspomagany
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zoladex w dawce 3,6 mg stosowany jest do czasu gdy stężenie estradiolu w surowicy krwi odpowiada stężeniu występującemu we wczesnej fazie folikularnej (ok. 150 pmol/l). Jest ono osiągnięte po ok. 7-21 dniach.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	- rak gruczołu krokowego reagujący na leczenie hormonalne - rak sutki u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne - endometrioza - ścieńczenie endometrium przed planowanym zabiegiem ablacji lub resekcji endometrium - włókniaki macicy
<b>Przeciwwskazania</b>	Nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na goserelinę, którykolwiek składnik produktu lub inne analogi LHRH. Nie zalecany u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Preparat nie jest wskazany do stosowania u dzieci.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

#### Status rejestracyjny w Stanach Zjednoczonych

Zoladex jest zarejestrowany przez FDA lecz w innych wskazaniach niż rozród wspomagany.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/019726s056,019726s057lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/019726s056,019726s057lbl.pdf)

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/020578s034,020578s035lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020578s034,020578s035lbl.pdf)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

<b>Cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	
<b>Grupa limitowa</b>	

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych **rekomendacji postępowania klinicznego** dotyczących produktów leczniczych stosowanych w stymulacji owulacji w procedurach rozrodu wspomaganego (w tym IVF) w kilkudziesięciu bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych (krajowych i zagranicznych) bez narzucania ograniczeń czasowych i językowych.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej do stosowania w zahamowaniu czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, 2012	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Analogi gonadoliberyny (GnRH): preparaty krótko działające (najczęściej 1 – dniowe), preparaty długo działające (najczęściej miesięczne);</li><li>2. Antagoniści gonadoliberyny: preparaty jednodniowe, preparaty działające 4 dni;</li><li>3. Leki stymulujące wzrost pęcherzyków w jajnikach (gonadotropiny): uzyskane metodą rekombinacji genetycznej (preparaty rFSH, preparaty rLH, preparaty mieszane rFSH i rLH); Gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie (FSH, mieszane preparaty FSH i o aktywności LH);</li><li>4. Leki wywołujące „farmakologiczny pik LH”: uzyskane metodą rekombinacji genetycznej (rhCG), uzyskane z moczu kobiet ciężarnych (hCG), analogi GnRH w cyklach z antagonistami.</li></ol> <p><a href="http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/wytyczne-dotyczace-diagnostyki-i-leczenia-nieplodnosci-polskiego-towarzystwa-ginekologicznego-i-polskiego-towarzystwa-medycyny-rozrodu-2012.pdf">http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/wytyczne-dotyczace-diagnostyki-i-leczenia-nieplodnosci-polskiego-towarzystwa-ginekologicznego-i-polskiego-towarzystwa-medycyny-rozrodu-2012.pdf</a></p> <p><a href="http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf">http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf</a></p>
Europa	European Society of Human Reproduction and Embryology, 2008	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 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.</li><li>2. 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 &gt; 25, które nie odpowiedziały na leczenie klomifenem w monoterapii, można dodatkowo zaoferować metforminę.</li><li>3. 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.</li><li>4. Kobietom z hiperprolaktynemią należy zaoferować leczenie agonistą dopaminy, takim jak bromokryptyna lub kabergolina po sprawdzeniu czynności tarczycy i uregulowaniu wszelkich anomalii.</li></ol> <p><a href="http://www.eshre.eu/~media/emagic%20files/Guidelines/Position%20Papers/GCT%20in%20ART.pdf">http://www.eshre.eu/~media/emagic%20files/Guidelines/Position%20Papers/GCT%20in%20ART.pdf</a></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013	<p>1. Kobiety z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa - podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) powinny zostać zaoferowane pulsacyjne podawanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub gonadotropin z aktywności hormonu luteinizującego, ponieważ są skuteczne w indukcji owulacji.</p> <p>2. Kobiety 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. Kobiety leczonym cytrynianem klomifenu należy zaoferować monitorowanie ultradźwiękami w ciągu co najmniej pierwszego cyklu leczenia w celu zapewnienia, że otrzymują dawkę, która minimalizuje ryzyko ciąży mnogiej. U kobiet przyjmujących cytrynian klomifenu nie wolno kontynuować leczenia przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Kobiety przyjmujące metforminę powinny być poinformowane o efektach ubocznych związanych z jej stosowaniem (takich jak: nudności, wymioty i inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe).</p> <p>3. W przypadku kobiet z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO odpornych na cytrynian klomifenu należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia drugiej linii, w zależności od sytuacji klinicznej i preferencji kobiety: laparoskopowe nawiercanie jajnika (ang. <i>ovarian drilling</i>) lub skojarzone leczenie cytrynianem klomifenu i metforminą, jeśli nie było oferowane jako leczenie pierwszej linii lub leczenie gonadotropinami.</p> <p>4. Kobiety z zaburzeniami jajczkowania z powodu hiperprolaktynemii powinny otrzymać leczenie agonistami dopaminy, takimi jak bromokryptyna. Należy wziąć pod uwagę bezpieczeństwo stosowania w ciąży i minimalizację kosztów leczenia.</p> <p>5. Monitorowanie indukcji owulacji podczas terapii gonadotropinami: kobiety, którym oferowana jest indukcja owulacji przy użyciu gonadotropin, powinny być poinformowane o ryzyku ciąży mnogiej i hiperstymulacji jajników przed rozpoczęciem leczenia. Monitorowanie ultradźwiękowe jajników w celu określenia wielkości pęcherzyków i ich liczby powinno być integralną częścią zarządzania leczeniem pacjentki podczas stosowania gonadotropin w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciąży mnogiej i hiperstymulacji jajników.</p> <p><a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf</a></p>
USA	Agency for Healthcare Research and Quality, 2008	<p>W rekomendacji dotyczącej technik wspomaganego rozrodu zostały wymienione interwencje, dla których na podstawie wystarczających dowodów wykazana została skuteczność w uzyskiwaniu zwiększonego odsetka ciąży lub żywych urodzeń. Należą do nich: podawanie cytrynianu klomifenu u kobiet z zespołem policystycznych jajników, metforminy w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu u kobiet, które nie reagują na monoterapię klomifenem, przenoszenie pod kontrolą USG zarodków i transfer w 5 dniu po zapłodnieniu u par z dobrym rokowaniem, oraz wspomaganie wylęgania (ang. „<i>assisted hatching</i>”<sup>2</sup>) u par z poprzednim niepowodzeniem IVF. Brak wystarczających dowodów na temat innych interwencji.</p> <p><a href="http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf">http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf</a></p>

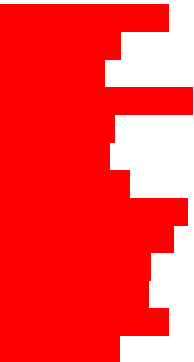
<sup>2</sup> *Assisted hatching* polega na przerwaniu ciągłości osłonki przezroczystej, przy użyciu metod: mechanicznego przecięcia, - enzymatycznego wytrawienia lub - zastosowania technik laserowych.

### **Interwencje stosowane**

W tabeli poniżej zaprezentowano **interwencje stosowane** we wnioskowanym wskazaniu **według ekspertów klinicznych**, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.



Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu rozród wspomagany w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości 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
	<p>„Protokoły z analogami agonistycznymi GnRH (gonadotropiny i głównie tryptorelina, możliwe zastosowanie busareliny, leuproreliny, nafareliny i gosereliny)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ultradługi protokół stymulacji jajczkowania: 1-5%</li> <li>- długi protokół stymulacji jajczkowania: 65-75%</li> <li>- krótki protokół stymulacji jajczkowania: 1-5%</li> <li>- ultrakrótki protokół stymulacji jajczkowania: 0-1%</li> </ul> <p>Protokoły z analogami antagonistycznymi GnRH (gonadotropiny i cetrorelix albo ganirelix): 20-30% Brak stymulacji jajczkowania: 0-1%”</p>	<p>„Wydaje się, że stymulacja jajczkowania do zapłodnienia pozaustrojowego będzie nadal stosowana. Istnieje jednak tendencja do stosowania w co raz większym zakresie tzw. łagodniejszych protokołów stymulacyjnych (z analogami antagonistycznymi GnRH), co wiąże się z większą wygodą dla pacjentów, mniejszym zużyciem leków, mniejszym kosztem, mniejszym odsetkiem (zespołów powikłań (zespołów hiperstymulacji) oraz porównywalną skutecznością.</p> <p>Istnieje możliwość przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego w cyklu naturalnym, tzn. bez stymulacji jajczkowania w ogóle. Skuteczność takiego postępowania jest jednak bardzo niewielka. Postępowanie takie nie jest rekomendowane.”</p>	<p>„Protokoły stymulacji jajczkowania z analogami antagonistycznymi GnRH (gonadotropiny oraz cetrorelix albo ganirelix).</p> <p>Stosowanie tych protokołów wiąże się z mniejszym zużyciem gonadotropin, krótszym czasem stymulacji i rzadszym występowaniem zespołów hiperstymulacji (mniejsze koszty leczenia powikłań) niż przy zastosowaniu protokołów długich z analogiem agonistycznym.</p> <p>Istnieją także warianty długich protokołów stymulacyjnych. Wiadomo, że mają skuteczność porównywalną, jednak zużycie gonadotropin jest mniejsze, a czas trwania stymulacji jest krótszy przy stosowaniu dawek codziennych (zatem są tańsze) niż przy stosowaniu postaci depot (np. gosereliny).”</p>	<p>Badania naukowe przeprowadzone w zgodzie z evidence based medicine 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 protokołów antagonistycznych. Metanalizy bazy Cochrane'a wskazują już jednak na brak różnic w zakresie skuteczności tych protokołów. Protokoły krótkie i ultrakrótkie z analogami agonistycznymi są mniej skuteczne.</p> <p>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 zespołów hiperstymulacji. Protokoły stymulacji jajczkowania należy dobierać indywidualnie do profilu pacjentki. Na przykład stosowanie ultradługich i długich protokołów stymulacyjnych jest wskazane u pacjentek z endometriozą. co wiąże się z wyraźnie większą skutecznością leczenia. Tu zużycie gonadotropin jest mniejsze, a czas trwania stymulacji jest krótszy przy stosowaniu dawek codziennych niż przy stosowaniu postaci depot analogu agonistycznego.”</p>	<p>Ekspert odwołał się do rekomendacji NICE, 2013</p>

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
[REDACTED]	„Agoniści receptora GnRH: triptorelina w dawce 3,75 mg depo i w dawce 0,1 mg podawana codziennie.  W tym samym celu podawani są antagoniści receptora GnRH: cetrotide, ganirelix”	„Wylimuje podawanie triptoreliny w postaci depo”	„Dotychczas technologie te nie są refundowane i koszt stosowania jest wysoki i porównywalny między różnymi preparatami”	-	„Podawanie triptoreliny jest najczęstsze oraz coraz częściej antagonistów receptora GnRH”
[REDACTED]	„diferelina 3,75 (DEPO) (decapeptyl 3,75 (DEPO)) ((Gonepeptyl) lub 0,1 mg (dawka dobowy))”	-	„Ceny dostępnych w Polsce preparatów są podobne”	„podobne”	„Wymienione leki od lat są rutynowo stosowane w rozrodzie wspomaganym medycznie”

### Interwencje refundowane w Polsce w leczeniu niepłodności

W poniższej tabeli przedstawiono interwencje refundowane w Polsce w leczeniu niepłodności, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

Tabela 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu niepłodności

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Gonadotropinum 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	18,93	25,58	25,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>a</sup>	30 %	7,67
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990 569380	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,6	28,83	28,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>b</sup> . Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,2
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	5909990 267422		11,58	14,83	8,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>c</sup>		9,38
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych										
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990 569380	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,6	28,83	28,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>b</sup> . Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,2

<sup>a</sup> 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 <http://leki.urpl.gov.pl/files/Pregnyl.pdf>;

<sup>b</sup> 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) <http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina.pdf>;

<sup>c</sup> 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) [http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina\\_podj.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina_podj.pdf)

[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf),

[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_p24062013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_p24062013.pdf)

Interwencje dotąd refundowane w Polsce w leczeniu niepłodności nie stanowią potencjalnych komparatorów dla interwencji wnioskowanej, ponieważ cel ich stosowania jest inny niż zniesienie aktywności przysadki mózgowej w ramach superowulacji, a więc w praktyce klinicznej nie mogłyby zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono argumenty wnioskodawcy odnośnie wyboru komparatorów wraz z komentarzem analityków Agencji, ze szczególnym uwzględnieniem:

- dostępności leku w Polsce;
- wskazań rejestracyjnych do stosowania w indukcji owulacji;
- przynależności do grupy ATC i mechanizmu działania;
- statusu refundacyjnego w Polsce.

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do dnia [Redacted]

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Zoladex we wskazaniu rozród wspomagany, w porównaniu z dowolnym komparatorem, bez ograniczeń czasowych i językowych w bazach: *the Cochrane Library*, EMBASE; MEDLINE przez PubMed. [Redacted]

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy AK wnioskodawcy przeszukali następujące systemy baz danych celem zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących efektywności klinicznej rozważanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE (via Ovid),
- *the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination*

wszystkie z data odcięcia [REDACTED]

Dodatkowo przeszukali systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy opracowań wtórnych bezpośrednio na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). 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/>).

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Ze względu na dużą liczbę wyników zostały zawężone poprzez wykluczenie badań dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie selekcji badań wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne i aktualizujące. Agencja nie zidentyfikowała dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych przed lub po dacie złożenia wniosku (wyszukiwanie przeprowadzono 01.08.2013 r.).

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]		
Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]	
Komparatory	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Punkty końcowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Typ badań	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne kryteria		[redacted]	[redacted]

3.3.1.3.Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]				
[Redacted]				
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
[Redacted]				
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				
				



Tabela 10. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. [Redacted]



**Ograniczenia jakości badań przedstawione w analizie wnioskodawcy:**

[Redacted content]

[Redacted]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[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*.

Stwierdzono błąd w ekstrakcji danych w dokumencie „Analiza kliniczna” na stronie 51. W tabeli 15, w rubryce „liczba chorych, które nie przerwały leczenia, n (%)” dla badania [Redacted] Zgodnie z publikacją źródłową dane te dotyczą pacjentek, które przerwały stymulację. [Redacted]. Poza tym w tabeli 49 str. 106 AK podano [Redacted]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted]

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

[Redacted header row]

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

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





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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex wymienia następujące działania niepożądane:

- **ogólne:** rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości z anafilaksją włącznie, poza tym bóle stawowe, parestezje, wysypki skórne o łagodnym przebiegu, zwykle ustępujące samoistnie bez konieczności przerywania leczenia, sporadycznie występujące zazwyczaj ustępujące w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego (niedociśnienie lub nadciśnienie), bardzo rzadko występujące krwotoki do przysadki, rzadko reakcje w miejscu wkłucia (niewielkie zasinienie);
- **u mężczyzn:** napady zaczerwienienia twarzy i zmniejszenie potencji, sporadyczne występowanie obrzęku i bolesności sutków, pojedyncze przypadki niedrożności moczowodów i ucisku na rdzeń kręgowy, możliwość występowania zmniejszonego wysycenia mineralnego kości;
- **u kobiet:** uderzenia gorąca, pocenie, zmniejszenie popędu płciowego, bóle głowy, zmiany nastroju z depresją włącznie, suchość pochwy, zmiany wielkości sutków, w początkowym okresie stosowania leku krwawienia z dróg rodnych o różnym nasileniu i czasie trwania, możliwość występowania

zmniejszonego wysycenia kości, rzadko menopauza i brak powrotu cyklu miesięcznego po zakończeniu terapii, występowanie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji (OHSS).

[http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex\\_3\\_6.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex_3_6.pdf)

Poniżej zebrano wyniki dotyczących bezpieczeństwa zaczerpnięte z badań włączonych do analizy głównej przez autorów AK 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]

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

[Redacted]

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, w porównaniu z wybranymi komparatorami, we wskazaniu: rozród wspomagany.

[Redacted]

[Redacted text block]

[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

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących stosowania gosereliny w rozrodzie wspomaganym autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili w ramach baz danych MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia 25.03.2013 r.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego autorzy AE wnioskodawcy nie zidentyfikowali żadnych analiz ekonomicznych oceniających stosowanie wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Analicy AOTM przeprowadzili własne wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających stosowanie gosereliny w rozrodzie wspomaganym zgodnie ze strategią autorów AE wnioskodawcy (przeszukano bazy: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*). Nie odnaleziono żadnych opracowań ani analiz bezzasadnie pominiętych przez wnioskodawcę. Podczas przeszukiwania bazy MEDLINE rozszerzono wyszukiwanie o hasła wolnotekstowe słów kluczowych. Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 24.07.2013 r.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania preparatu Zoladex (goserelina) u kobiet niepłodnych w celu zahamowania czynności przysadki mózgowej w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym

Tabela 16. Zestawienie założeń przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

Populacja	Kobiety niepłodne, leczone w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym.
Interwencja	<b>Zoladex (goserelina)</b> w dawce 3,6 mg (w postaci implantu podskórnego) stosowany w celu zahamowania czynności przysadki, do momentu, gdy stężenie estradiolu w surowicy krwi odpowiada stężeniu występującemu we wczesnej fazie folikularnej (około 150 pmol/l). Jest ono osiągane po około 7 do 21 dniach (zgodnie z ChPL).

<b>Komparator</b>	[Redacted content]
<b>Założenia odnośnie stosowanych terapii</b>	[Redacted content]
<b>Technika analityczna</b>	[Redacted content]
<b>Perspektywa</b>	Płatnika publicznego oraz poszerzona (NFZ + pacjent).



<b>Horyzont czasowy</b>	[Redacted]
<b>Dyskontowanie</b>	Nie uwzględniono dyskontowania z powodu [Redacted]
<b>Uwzględnione kategorie kosztów</b>	[Redacted]
<b>Odpłatność i grupa limitowa</b>	[Redacted]

Instrument podziału ryzyka	[redacted]
Model	Ze względu na charakter analizy <b>nie przeprowadzono modelowania</b> efektów zdrowotnych.
Analiza wrażliwości	[redacted]

Tabela 17. Ceny poszczególnych preparatów uwzględnione w AE 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]

**Komentarz analityka AOTM:**

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku rozpatrywania scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją preparatu Zoladex i [redacted]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[redacted]

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. 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?	TAK	
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)?	NIE	Ze względu na charakter wskazania horyzont dożywny nie jest wymagany.
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	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK/?	Nie stwierdzono błędów obniżających wiarygodność niniejszej analizy, przy czym wątpliwości budzi założenie autorów AE wnioskodawcy odnośnie

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model obliczeniowy AE wnioskodawcy sporządzono w MS Excel. Do modelu wprowadzono dane dotyczące kosztów porównywanych preparatów.

W celu walidacji poprawności zastosowanych formuł oraz samej struktury analitycy AOTM wprowadzali do modelu wartości skrajne (w tym wartości zerowe). Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach zastosowanych w arkuszu kalkulacyjnym. Wartości wprowadzone do modelu pokrywały się z danymi prezentowanymi w AE wnioskodawcy (dane w AE wnioskodawcy odpowiadały danym z deklarowanych źródeł).

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej 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]

Przedstawione powyżej wyniki analizy podstawowej wskazują, iż w przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Zoladex [redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

**Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

[redacted]

**Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy**

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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

**4.5.4. Obliczenia własne Agencji**

Wyniki analizy ekonomicznej uległyby zmianie przy przyjęciu założenia, że lek Zoladex [redacted]. W związku z tym poniżej przedstawia się wyniki analizy ekonomicznej w dwóch wariantach, tj. przy założeniu że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Zoladex i [redacted].

[redacted]

Obliczenia wykonano przyjmując założenie o [redacted].

[redacted]

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

[REDACTED]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania preparatu Zoladex (goserelina) w porównaniu z tryptoreliną u kobiet nieplodnych w celu zahamowania czynności przysadki mózgowej w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym, zakładając finansowanie gosereliny ze środków publicznych.

[REDACTED]

Analiza wykonana została z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej (NFZ + pacjent).

[REDACTED]

#### Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet płatnika publicznego (NFZ) objęcia refundacją gosereliny, [redacted] u kobiet nieplodnych w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym.

**Tabela 22. Założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy**

Populacja	Populacja docelowa wg autorów BIA wnioskodawcy to kobiety nieplodne, leczone w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym.
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
Interwencja	Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, podawany raz na cykl stymulacji



<b>Komparatory</b>	[Redacted content]
<b>Inne założenia odnośnie uwzględnionych leków</b>	[Redacted content]
<b>Założenia odnośnie rynku leków</b>	[Redacted content]
<b>Perspektywa</b>	[Redacted content]
<b>Horyzont czasowy</b>	[Redacted content]
<b>Scenariusze analizy</b>	[Redacted content]

Uwzględnione kategorie kosztów	
Kategoria odpłatności oraz założenia odnośnie grupy limitowej	
Instrument podziału ryzyka	
Analiza wrażliwości	

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**



**Ograniczenia według analityków AOTM:**

Metodologia powyższej analizy wpływu na budżet sugeruje, że intencją wnioskodawcy było wykonanie analizy



Wyliczenia populacji docelowej oparte o przyjęte przez autorów wnioskodawcy założenia wydają się zaniżone w stosunku do wielkości rzeczywistej grupy docelowej.

Wnioskodawca przedstawił co prawda uzupełnienie analizy, w którym oszacowano

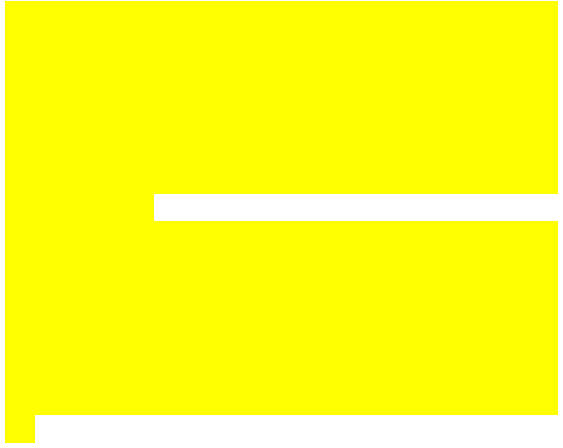
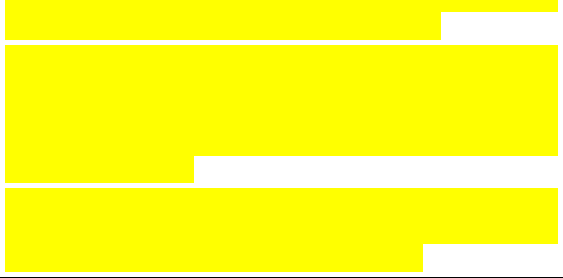





jednak uzupełnienia nie zawierają szacunkowych kosztów odnoszących się do całkowitej populacji. Wyniki uwzględniające łączną wielkość populacji docelowej przedstawiono w części „Obliczenia własne Agencji”.

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

**Tabela 27. 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	

<p>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?</p>	<p>Nie dotyczy</p>	
<p>Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?</p>	<p>TAK</p>	<p>Należy zwrócić uwagę, że autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli arbitralne założenie, że </p>
<p>Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?</p>	<p>TAK</p>	
<p>Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Brak aktualnie refundowanych komparatorów.</p>
<p>Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?</p>	<p>NIE / ?</p>	
<p>Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?</p>	<p>TAK</p>	

Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK / ?	[Redacted]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Wątpliwości budzi założenie autorów BIA wnioskodawcy odnośnie [Redacted]
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

Należy zwrócić uwagę, że **wyniki przedstawione poniżej odnoszą się jedynie do populacji oszacowanej na podstawie** [Redacted]

Inkrementalne koszty związane z objęciem refundacją produktu leczniczego Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg, odnoszące się do całości populacji docelowej [Redacted] przedstawiono w części „Obliczenia własne Agencji”.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

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

Wnioskodawca przedstawił uzupełnienie analizy, w którym oszacował wielkość populacji

Dodatkowo poniższe obliczenia bazują na założeniu o

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący



Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy



Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

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



W poniższej tabeli przedstawiono założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy w analizie wrażliwości wraz z zestawieniem wartości przyjętych w analizie podstawowej

Tabela 32. Wartości parametrów przyjęte przez autorów BIA 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]



Należy jednak mieć na względzie fakt, że **poniższe wyniki** odnoszą się do populacji [REDACTED]

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości, scenariusz minimalny oraz maksymalny zaznaczono czcionką BOLD.

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






5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W poniższej tabeli zaprezentowano łączną wielkość populacji docelowej, która



Tabela 34. Łączna liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)*	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	



Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy uwzględniające łączną wielkość populacji docelowej. Wyniki obliczono przy założeniu średniej ilości cykli dla pacjentek



Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant uwzględniający łączną wielkość populacji docelowej

Uwzględnienie łącznej wielkości populacji docelowej skutkuje

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla łącznej populacji docelowej w przypadku

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant uwzględniający łączną wielkość populacji docelowej



#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet płatnika publicznego (NFZ), objęcia refundacją gosereliny (produkt leczniczy Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg), u kobiet niepłodnych w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji w rozrodzie wspomaganym.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted content]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania gosereliny we wskazaniu rozród wspomagany w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych:

- Guidelines International Network
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania
- Australian Government, National Health and Medical Research Council, Australia
- Prescrire, Francja
- Belgian Health Care Knowledge Centre, Belgia
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Szkocja
- Agency for Healthcare Research and Quality, USA
- The Royal Australian College of General Practitioners, Australia
- Health Insite, Australia
- Institut for Rationel Farmakoterapi, Dania
- East Lancashire Medicines Management Board, Wielka Brytania
- ECRI Institute, USA
- Guidelines & Audit Implementation Network, Irlandia
- Registered Nurses' Association of Ontario, Kanada
- The UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments, Wielka Brytania
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Niemcy
- Medycyna Praktyczna, Polska
- Wydawnictwo Termedia, Polska
- Swedish National Board of Health and Welfare, Szwecja
- Institute for Clinical Systems Improvements, USA
- Il Sistema Nazionale Linee Guida - Istituto Superiore di Sanità, Włochy
- Haute Autorité de Santé, Francja
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia
- Scottish Medicines Consortium, Szkocja
- Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy
- Medical Services Advisory Committee, Australia
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, Kanada
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia
- All Wales Medicines Strategy Group, Wielka Brytania
- Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group, Wielka Brytania
- East Lancashire MMB, Wielka Brytania

Wyszukiwanie przeprowadzono bez narzucania ograniczeń czasowych i językowych.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Brak jest rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania leku Zoladex we wskazaniu rozród wspomagany.

Odnaleziono jedynie dwie publikacje, które nie są rekomendacjami, a jedynie wspominają o stosowaniu leku Zoladex w rozrodzie wspomaganym, wydane przez dwie spośród kilkudziesięciu instytucji i towarzystw wymienionych w rozdziale 9:

- **Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF), Dania, 2012** opisuje metody farmakologicznego leczenia niepłodności. IRF wymienia następujące leki wpływające na płodność, które stosuje się przy leczeniu niepłodności: **Zoladex (goserelina) implant podskórny 3,6 mg**, Pergotime (cytrynian klomifenu), Luveris (LH), Gonapeptyl (tryptorelina), Suprecur (buserelina), Suprefact (buserelina), Synarel (nafarelina), Synarela (nafarelina), Cetrotide (cetoreliks), Orgalutran (ganireliks), Crinone (progesteron), Lintus (progesteron).



Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

[Redacted text block]

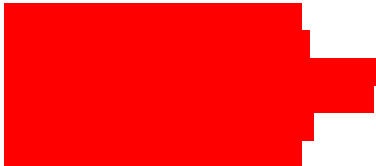
[Redacted text block]

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

<sup>3</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na luty 2013 r.

Tabela 39. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Zoladexu (goserelina) we wskazaniu rozród wspomagany

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>„Finansowaniu ze środków publicznych powinna podlegać procedura zapłodnienia pozaustrojowego - jej część biotechnologiczna i kliniczna, łącznie ze stymulacją jajczkowania. Goserelina jest długodziałającym analogiem agonistycznym GnRH, który może być stosowany w tzw. długich protokołach stymulacji jajczkowania.</p> <p>Innymi słowy, argumenty za finansowaniem stymulacji jajczkowania do zapłodnienia pozaustrojowego (w tym z użyciem gosereliny) są takie same jak te, które uzasadniają finansowanie ze środków publicznych leczenia niepłodności tą metodą. Jednak protokoły stymulacji jajczkowania różnią się w zakresie skuteczności, kosztów i bezpieczeństwa.”</p>	<p>„Istnieją inne schematy (tzw. protokoły) podawania leków w ramach stymulacji jajczkowania, w których nie stosuje się gosereliny, a które zapewniają co najmniej równą skuteczność terapeutyczną, są efektywnie tańsze, wygodniejsze dla pacjenta, a ich stosowanie łączy się z większym bezpieczeństwem (tzn. mniejszym ryzykiem występowania powikłań stymulacji jajczkowania).”</p>	<p>„Jestem przeciwnikiem finansowania gosereliny ze środków publicznych.”</p>






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>„Zasadniczy efekt działania gosereliny spełnia zadanie analogu GnRH w kontrolowanej stymulacji mnogiego jajczkowania (COH) w programie pozaustrojowego zapłodnienia – zmniejszenie wydzielania LH przez przysadkę i zapobieganie przedwczesnemu pikowi LH. Podanie w dawce jednorazowej jest dobrze akceptowane przez pacjentów.</p> <p>Goserelina nigdy jednak nie została powszechnie zastosowana w stymulacji jajczkowania w programie IVF. Liczba prac, w których zastosowano goserelinę jest ograniczona. Prace podają korzystne wyniki stymulacji.</p> <p>Powszechne zastosowanie w stymulacji zdobyły busarelina, nafarelina, leuprolid i triptorelina. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że goserelina bardzo silnie i długo hamuje wydzielanie gonadotropin i w cyklach stymulowanych zużycie gonadotropin jest większe, a po nieudanym cyklu dłużej utrzymują się efekty działania gosereliny. Własne doświadczenia ze stosowaniem, aczkolwiek na niewielkiej liczbie pacjentek zdają się potwierdzać powyższą opinię. Pośrednim dowodem prawdziwości powyższego sądu jest FAT, że goserelina ma nipoważalne miejsce w terapii onkologicznej i endometriozie gdzie hamowanie wydzielania gonadotropin musi być silne i długotrwałe.”</p>	<p>„Uważam, że w tym wskazaniu nie powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>„Uważam, że refundowane powinny być te analogi lub antagoniści GnRH, które mają dobrze udokumentowane zastosowanie w COH w literaturze.”</p>
	-	<p>„Goserelina w implancie podskórnym b. silnie i długotrwałe blokuje wydzielanie gonadotropin. Wymusza to stosowanie większych dawek gonadotropin w kontrolowanej hiperstymulacji”</p>	<p>„Ze środków publicznych powinny być finansowane analogi o krótszym okresie działania np. dekapeptyl, busarelina, diferelina”</p>

Tabela 40. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania Zoladexu (goserelina) we wskazaniu rozród wspomagany

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	Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na rozpatrywane wskazanie
	„Niedostępność finansowa pełnopłatnego preparatu zoladex dla dużej grupy pacjentek.”	„Niska popularność włączania preparatu zoladex w terapię w ramach rozrodu wspomaganego, z naszej bazy pacjentów (60 tysięcy użytkowników) jedynie dwie osoby zareportowały stosowanie zoladexu w ramach tzw. Długiego protokołu stymulacji.”	„W świetle niskiej odpowiedzi pacjentów pytanych o zasadność dofinansowania zoladexu w terapii ART przychylamy się do stanowiska, iż nie istnieją przesłanki, dla których dofinansowanie tego preparatu w opisanym wskazaniu wydawało się być zasadne. Pacjenci zwracają jednak uwagę na potrzebę uzupełnienia gamy preparatów wskazanych w leczeniu endometriozy o zoladex (goserelinę), ponieważ jedynym dostępnym w tej chwili i dofinansowanym preparatem jest visanne (dienogestum), a nie wyczerpuje on spektrum wskazań medycznych oraz potrzeb kobiet chorych na endometriozę.”	„Deprywacja naturalnej potrzeby przedłużenia gatunku, izolacja społeczna, stany depresyjne i para depresyjne przy niepłodności trwającej ponad 24 miesiące. Dolegliwości bólowe w przypadku niektórych przyczyn niepłodności wymagających zastosowania metod ART.”

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., kod EAN: 5909990082315 we wskazaniu: rozród wspomagany, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, [REDACTED]

### Problem zdrowotny

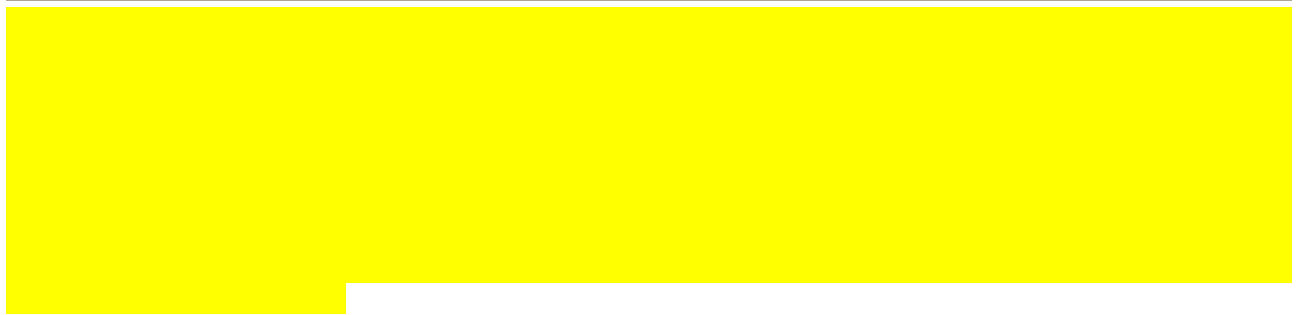
Niepłodność to według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroba społeczna, która dotykając 60-80 mln par na świecie stanowi rosnący problem zdrowotny i społeczny. Według przyjętej powszechnie definicji, za niepłodność uważa się brak ciąży pomimo odbywania regularnych stosunków płciowych (2-3 w tygodniu) przez ponad 12 miesięcy bez stosowania antykoncepcji (Radwan 2011).

### Alternatywne technologie medyczne

[REDACTED]

### Skuteczność kliniczna

[REDACTED]



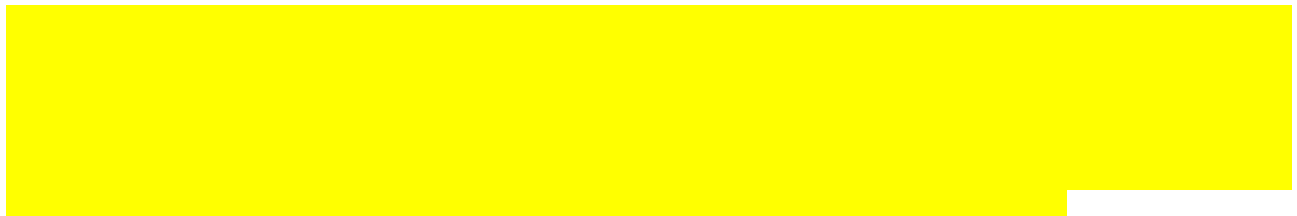
**Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

**Bezpieczeństwo stosowania**



**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Brak jest rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania leku Zoladex we wskazaniu rozród wspomagany oraz brak jest rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku Zoladex we wskazaniu rozród wspomagany.

**Uwagi dodatkowe**

Brak

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

1.	[redacted]	[redacted]
2.	[redacted]	[redacted]
3.	[redacted]	[redacted]
4.	[redacted]	[redacted]
5.	[redacted]	[redacted]
6.	[redacted]	[redacted]
7.	[redacted]	[redacted]
8.	[redacted]	[redacted]
9.	[redacted]	[redacted]
10.	[redacted]	[redacted]
11.	[redacted]	[redacted]
12.	[redacted]	[redacted]
13.	[redacted]	[redacted]
14.	[redacted]	[redacted]
15.	[redacted]	[redacted]
16.	[redacted]	[redacted]
17.	[redacted]	[redacted]
18.	[redacted]	[redacted]
19.	[redacted]	[redacted]

20.

21.

22.

23.

24.

25.

## 14. Załączniki

Zał. 1. Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Health Quest, Warszawa, maj 2013

Zał. 2. Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza kliniczna, [REDACTED], Health Quest, Warszawa, maj 2013

Zał. 3. Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza minimalizacji kosztów, [REDACTED], Health Quest, Warszawa, maj 2013

Zał. 4. Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED], Health Quest, Warszawa, maj 2013

Zał. 5. Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Health Quest, Warszawa, maj 2013

Zał. 6. Goserelina (Zoladex®) w rozrodzie wspomaganym: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji, Uzupełnienie, [REDACTED], Health Quest, Warszawa, lipiec 2013

Zał. 7. Uzupełnienie: „Oszacowanie wielkości populacji dla stosowania leków z grupy agonistów GnRH w technikach wspomaganego rozrodu innych niż metody zapłodnienia pozaustrojowego”