



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu
leku Orgalutran (ganireliks)
we wskazaniu: zapobieganie
przedwczesnemu wzrostowi stężenia
hormonu luteinizującego u kobiet
poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji
jajników w programach wspomaganego rozrodu**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-4350-25/2013

Data ukończenia: 3 stycznia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Ferring GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ferring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ferring GmbH.

Wykaz skrótów

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

interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

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

PBS – *Pharmaceutical Benefits Scheme*

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

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

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu

rFSH – rekombinowany hormon folikulotropowy

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

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

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

USG – Ultrasonografia


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

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

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.4.2. Status rejestracyjny	14
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	35
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	39
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	40
4. Ocena analizy ekonomicznej	40
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	40
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	46
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	46
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.5.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	48
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	50
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	50
5. Ocena analizy wpływu na budżet	50
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	58
	58
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	60
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	60
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	60
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	61
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	61
9.1. Rekomendacje kliniczne	61
9.2. Rekomendacje refundacyjne	62
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	62
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	63
11. Opinie ekspertów	64
12. Kluczowe informacje i wnioski	65
13. Źródła	69
14. Załączniki	70

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

17.10.2013 r.
MZ-PLR-460-19793-1/KB/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: Orgalutran (ganireliks), 0,25 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990880911

Wnioskowane wskazanie: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.

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

- [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

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

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [redacted] [redacted]

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:

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o. o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

NL-5349 AB Oss, Holandia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

[Redacted content]

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Orgalutran (ganireliks), 0,25 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990880911** we wskazaniu: **zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu**, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19793-1/KB/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:

- Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013;

- Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza kliniczna, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013;

- Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013;

- Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013;

- Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 13 listopada 2013 r., znak: AOTM-OT-4350-25(4)/EZ_AZa/2013. Minister Zdrowia (MZ) pismem z dnia 13 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19793-2/KB/13 poinformował wnioskodawcę o zakresie niespełniania wymagań minimalnych przez analizy dołączone do wniosku i zwrócił się o złożenie w terminie 14 dni koniecznych uzupełnień. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie przedmiotowego wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 3 grudnia 2013 r., pismem znak MZ-PLR-460-19793-3/KB/13 do AOTM wpłynęły materiały uzupełniające zidentyfikowane braki. Agencja przeprowadziła ostateczną weryfikację wniosku w oparciu o treść załączonych do niego ww. analiz farmakoekonomicznych oraz ich uzupełnienia:

- Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu – Uzupełnienie, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013.

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 Orgalutran (ganireliks).

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologią lekową wcześniej ocenianą przez Agencję i stanowiącą potencjalny komparator dla technologii wnioskowanej był produkt leczniczy Zoladex (goserelina), który w sierpniu 2013 r. oceniany był we wskazaniu: rozród wspomagany. Zarówno Rada Przejrzystości jak również Prezes AOTM nie zarekomendowali włączenia przedmiotowego produktu leczniczego na listę leków refundowanych ze

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

środków publicznych. Inne spośród potencjalnych technologii alternatywnych (wskazane do stosowania w rozważanym wskazaniu oraz dopuszczone do obrotu na terytorium RP: tryptorelina, cetroreliks) do dnia złożenia niniejszej AWA nie były w AOTM przedmiotem stanowisk, opinii bądź rekomendacji w sprawie ich refundacji w przedmiotowym wskazaniu. Wydane w ich sprawie dokumenty dotyczyły innych niż wnioskowane wskazań, dlatego nie będą w tym miejscu prezentowane.

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
goserelina			
Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu: rozród wspomagany	<p>Stanowisko RP nr 177/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., we wskazaniu: rozród wspomagany.</p> <p>Uzasadnienie: Rada Przejrzystości uważa, że we wskazaniu rozród wspomagany, dostępne są w Polsce tańsze schematy leczenia o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej, akceptowane przez pacjentki jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania. Zoladex w implancie podskórnym długotrwale blokuje wydzielanie gonadotropin co wymusza stosowanie większych dawek leków w celu osiągnięcia kontrolowanej stymulacji jajczkowania.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex, goserelinum, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp-strz. , kod EAN: 5909990082315 we wskazaniu rozród wspomagany.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex, goserelinum, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp-strz. we wskazaniu: rozród wspomagany, z uwagi na dostępność w Polsce we wnioskowanym wskazaniu tańszych schematów leczenia, o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej i o mniejszej liczbie powikłań (wnioskowany lek jest tańszy od komparatora podstawowego należącego do grupy agonistów GnRH – tryptoreliny, przy braku różnic istotnych statystycznie w efektywności klinicznej).</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu, następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem (WHO 2013).

Epidemiologia

Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy (ESHRE 2013). Inne źródła szacują, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia. (PTG 2012, Kurzawa 2010).

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

Etiologia i patogeneza

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20-30% par współistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 45 r.ż.

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

Klasyfikacja

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- bezwzględna, 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 lub niezdolność do donoszenia przez kobietę ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Diagnostyka

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

Leczenie i cele leczenia

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych (Bączkowski 2012). Zgodnie z wytycznymi NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z roku 2013 wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

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

Termin „techniki rozrodu wspomaganego” obejmuje różnorodne metody terapeutyczne mające na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenia nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzenia 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 dojrzewania wielu pęcherzyków jajnikowych (Kuczyński 2005). Jest to metoda omijająca liczne przyczyny niepłodności lub ograniczonej płodności. Pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąż. W COH wykorzystuje się następujące grupy leków:

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

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

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

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

Schemat 2: Protokół krótki z GnRH-a

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

W wyniku codziennego stosowania GnRH-a nie występuje 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 LH¹. W większości klinik dąży się do minimalizacji przedwczesnego wyrzutu LH poprzez wykorzystanie zjawiska regulacji w dół przysadki. Aby to osiągnąć, w późnych latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku wprowadzono do schematów IVF analogi GnRH, które stały się standardowym elementem schematów stymulacji w większości ośrodków na świecie. Zastosowanie agonistów GnRH w celu zapobiegania przedwczesnemu wyrzutowi LH zmniejszyło częstość przerwania procedury do około 2%, a jednocześnie zwiększyło częstość ciąż przypadających na cykl IVF. Zastosowanie kliniczne agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę opiera się na ich zdolności odwracalnego blokowania wydzielania gonadotropin, co zapobiega przedwczesnemu wyrzutowi LH. Agoniści GnRH po podaniu powodują wyrzut i zwiększenie stężenia (efekt *flare-up*) endogennych gonadotropin FSH i LH z przysadki mózgowej. Utrzymujące się stałe stężenie GnRH doprowadza do spadku liczby receptorów GnRH i supresji przysadki (*down-regulation*), co wiąże się ze spadkiem stężenia endogennego FSH i LH oraz brakiem wrażliwości komórek FSH/LH tropowych na wzrost stężenia estradiolu co zapobiega wyrzutowi LH (desensybilizacja).

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

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

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.

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

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

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

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

W 2010 roku w Europie średni odsetek uzyskanych ciąż przypadających na transfer zarodka oszacowano na 35,5% po zastosowaniu IVF, 32,1% po ICSI, 23,8% po transferze zamrożonego zarodka oraz 45,8% po donacji komórek jajowych. Wskaźniki są wyższe wśród młodszych pacjentek (<35 r.ż.) (ESHRE 2013). Skuteczność terapii zależy od wielu czynników, m.in. od wieku kobiety, jej masy ciała, towarzyszących chorób, odpowiedzi na stymulację hormonalną, jakości nasienia partnera i doświadczenia ośrodka w którym wykonywany jest zabieg.

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej**Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Orgalutran]**

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, dawka, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Orgalutran, roztwór do wstrzykiwań, 0,25 mg/0,5 ml, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909990880911
Substancja czynna	ganireliks
Droga podania	podskórną
Mechanizm działania	Orgalutran jest antagonistą GnRH, modulującym oś podwzgórze–przysadka–jajnik poprzez konkurencyjne wiązanie z receptorami GnRH przysadki mózgowej. W wyniku tego wiązania następuje szybka, głęboka i odwracalna supresja endogennych gonadotropin, bez pierwotnej stymulacji, jak w przypadku stosowania agonistów GnRH.

Produkt leczniczy Orgalutran, poza wnioskowaną prezentacją leku, dostępny jest również w dopuszczonej do obrotu na terytorium RP wielkości opakowania: Orgalutran (ganireliks), roztwór do wstrzykiwań, 0,25 mg/0,5 ml (0,5 mg/ml), 5 amp.-strzyk., kod EAN 5909990880928.

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf

2.4.2. Status rejestracyjny**Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [Pharmaceuticals Community Register, ChPL Orgalutran]**

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. i 2. 17.05.2000 r.
Wnioskowane wskazanie	Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Orgalutran (0,25 mg) powinien być wstrzykiwany podskórną raz na dobę, począwszy od 5 lub 6 dnia podawania FSH lub od 5 lub 6 dnia w trakcie podawania koryfolitropiny alfa.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (kwas octowy, mannitol, woda do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu, kwas octowy); • Nadwrażliwość na hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH) lub na jakikolwiek analog GnRH; • Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek lub wątroby; • Cięża lub okres karmienia piersią.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

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

[wniosek o objęcie refundacją]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 7-8 listopada 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi hormonu luteinizującego wśród kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *infertility, ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation, assisted reproductive technique*), nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

Przeszukano następujące źródła danych:

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

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

Tabela 5. Interwencje rekomendowane we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), 2012	<p>W stymulacji mnogiego jajeczkowania stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> Protokół z agonistami GnRH: <ol style="list-style-type: none"> Protokół krótki (agonista podawany od 1. dnia cyklu, a gonadotropiny od 2. dnia); Protokół długi (agonista podawany od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włączane po miesiączce); Protokół z antagonistami GnRH (antagonista włączany 6. dnia cyklu stymulowanego gonadotropinami). <p>Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH.</p>
Europa	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2008	<p>Rodzaj interwencji indukującej owulację jest wybierany zgodnie z etiologią zaburzeń:</p> <ol style="list-style-type: none"> Kobietom z niskim lub wysokim BMI powinno być najpierw zaoferowane poradnictwo w zakresie nawyków żywieniowych i stresu. Jest to również ważne dla osób cierpiących na zespół policystycznych jajników, u których może nastąpić wznowienie owulacji wraz z utratą wagi. CC (cytrynian klomifenu) pozostaje pierwszą linią leczenia i może być podawany do 12 miesięcy. Pacjenci powinni zostać poinformowani o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. U kobiet z cyklami bezowulacyjnymi z zespołem policystycznych jajników i BMI > 25, które nie odpowiedziały na leczenie klomifenem w monoterapii, można dodatkowo zaoferować metforminę. Terapia gonadotropinami jest odpowiednia dla kobiet, u których nie uzyskano owulacji lub poczęcia za pomocą terapii antyestrogenowej (cytrynian klomifenu), lub z niewydolnością lub zaburzeniem podwzgórza. Dla tej ostatniej grupy odpowiednia jest również terapia pulsacyjna LHRH, która związana jest z mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej. Niemniej jednak, każdy ośrodek przeprowadzający indukcję jajeczkowania przy użyciu gonadotropin powinien posiadać urządzenia do regularnego monitorowania ultradźwiękami i doświadczenie w monitorowaniu takich cykli. Kobietom z hiperprolaktynemią należy zaoferować leczenie agonistą dopaminy, takim jak bromokryptyna lub kabergolina po sprawdzeniu czynności tarczycy i uregulowaniu wszelkich anomalii.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013	<ol style="list-style-type: none"> Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa - podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) powinno zostać zaoferowane pulsacyjne podawanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub gonadotropin z aktywnością a hormonu luteinizującego, ze względu na ich skuteczność w indukcji owulacji. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka - głównie zespół policystycznych jajników) należy oferować leczenie cytrynianem klomifenu, metforminą lub ich kombinacją, biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane, łatwość i sposób stosowania, BMI kobiety oraz potrzebę monitorowania. W procesie zapobiegania przedwczesnemu wystąpieniu wzrostu poziomu hormonu luteinizującego w procedurze IVF należy stosować zarówno schematy oparte na agonistach GnRH jak również antagonistach GnRH; Agonisci GnRH powinni być wykorzystywani w leczeniu kobiet o niskim ryzyku wystąpienia syndromu hiperstymulacji jajników. Stosując w trakcie procedury IVF schemat oparty na agonistach GnRH należy używać długiego protokołu leczenia.
Francja	Prescrire, 2001	<p>Jako jedyny sposób uniknięcia przedwczesnego wzrostu LH prowadzącego do owulacji wymienia się stosowanie analogów GnRH (tryptorelina, buserelina) w długim protokole dawkowania (pierwsza iniekcja w 1. dniu cyklu bądź w środku drugiej połowy cyklu poprzedzającego stymulowany cykl) bądź protokole krótkim (iniekcja w 1. lub 2. dniu cyklu na początku stymulacji), z czego protokół długi wydaje się przynosić najlepsze efekty leczenia. W momencie publikacji stwierdzono zbyt małą liczbę dostępnych dowodów świadczących na korzyść wprowadzenia do leczenia antagonisty GnRH – cetrorelisu.</p>

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu 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 przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	„Cetrotide”	„Szacuje się, że poszczególne technologie przy refundacji rozłożą się równo”	„Podobne koszty”	„Obie technologie takie same wyniki: Cetrotide i Orgalutran”	Obie technologie równie „skuteczne”
[REDACTED]	„Każdy protokół stymulacji mnogiego jajczkowania wymaga podawania leków zapobiegających przedwczesnemu wzrostowi LH. W tym celu stosuje się protokoły z analogami agonistycznymi GnRH i analogami antagonistycznymi GnRH. Protokoły z analogami agonistycznymi GnRH (<i>gonadotropiny i głównie tryptorelina, możliwe zastosowanie busereliny, leuproreliny, nafareliny i gosereliny</i>) 70-80% (7000 (obecnie) – 16800 (w przyszłości) cykli rocznie) Protokoły z analogami anatanagistycznymi GnRH (<i>gonadotropiny i cetrotrelis albo ganirelix</i>) 20-30% (3000 (obecnie) – 7200 (w przyszłości) cykli rocznie)”	„Brak aktywnego leczenia, Inseminacja domaciczna, Kontrolowana stymulacja jajników z agonistą agonistycznym GnRH”	„Brak”	„Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym GnRH. Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą agonistycznym GnRH. Długi protokół stymulacji.” Komentarz eksperta: „Badania naukowe przeprowadzone w zgodzie z <i>evidence based medicine</i> pokazują porównywalną skuteczność protokołów długich z analogami agonistycznymi GnRH z protokołami z analogami antagonistycznymi GnRH. Opublikowano prace przedstawiające taką samą lub nieznacznie wyższą skuteczność protokołów długich agonistycznych w stosunku do protokołów antagonistycznych. Metaanalizy bazy Cochrane'a wskazują już jednak na brak różnic w zakresie skuteczności tych protokołów. Protokoły krótkie i ultrakrótkie z analogami agonistycznymi są mniej skuteczne. Jak wynika z tych metaanaliz, stosowanie protokołów z analogami antagonistycznymi ma jednak przewagę nad protokołami długimi z analogami agonistycznymi w zakresie wygody stosowania, kosztów i	„Polskie towarzystwa naukowe rekomendują terapię najskuteczniejszą oraz najbardziej bezpieczną. Jak w punkcie 8 (kolumna <i>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</i>).”

					<p>bezpieczeństwa, wiąże się bowiem z mniejszym zużyciem gonadotropin, krótszym czasem stymulacji i mniejszą częstością występowania zespołów hiperstymulacji.</p> <p>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>
--	--	--	--	--	--

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu niepłodności

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Gonadotrophinum 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 ¹	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	21,60	28,83	28,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ² Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	5909990 267422	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	11,58	14,83	8,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,38
Kategoria dostępności refundacyjnej: 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	21,60	28,83	28,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ² Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: Profilaktyka i	ryczałt	3,20

								leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym		
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

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

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

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

[Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili dodatkowo wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie odnośnych opracowań wtórnych. Do przeglądu włączono wszystkie opracowania opublikowane przed 27.07.2013 r.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, dnia 7.11.2013 r. w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanego wskazania, w których porównywano ganireliks (Orgalutran) z komparatorami wybranymi przez wnioskodawcę, tj. tryptoreliną i cetroreliksem. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim i niemieckim, na wyszukiwanie nie nałożono ograniczeń czasowych. W toku kontrolnego wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono jeden inny niż włączony do AKL wnioskodawcy przegląd systematyczny (Kolibianakis 2006).

Spośród odnalezionych dwóch opracowań wtórnych, publikacja Al-Inany 2011 jest przeglądem systematycznym 45 badań RCT (7511 pacjentów) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa antagonistów GnRH (ganireliksu i cetroreliksu), stosowanych w protokole krótkim, w porównaniu z agonistami GnRH (tryptorelina, busarelina, leuprorelina, nafarelina) stosowanymi w ramach standardowego długiego protokołu w kontrolowanej stymulacji jajników. Spośród nich 14 RCT poświęconych było zbadaniu efektywności klinicznej wnioskowanego produktu leczniczego – ganireliksu. Publikacja Kolibianakis 2006 to przegląd systematyczny z metaanalizą, który poddał analizie 22 badania RCT (3176 pacjentów) w celu uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy wśród pacjentów leczonych za pomocą gonadotropin i analogów GnRH istnieje powiązanie między prawdopodobieństwem żywego urodzenia a rodzajem użytego analogu (agonisty bądź antagonisty GnRH). Jednym z drugorzędowych punktów końcowych przeglądu był przedwczesny wzrost stężenia hormonu luteinizującego.

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

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Al Inany 2011</p> <p>uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł wsparcia finansowego</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa antagonistów GnRH w porównaniu z agonistami GnRH stosowanymi w ramach standardowego protokołu długiego w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w cyklach wspomaganego zapłodnienia;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od momentu powstania bazy do 04.2010 r. [przeszukano bazy The Cochrane Library, Medline (via Ovid), Embase]</p>	<p>Populacja: pary z ograniczoną płodnością poddawane kontrolowanej hiperstymulacji jajników w przygotowaniu do IVF lub ICSI z użyciem antagonistów GnRH w celu zapobiegania przedwczesnemu wzrostowi LH;</p> <p>Porównywane interwencje: supresja przysadki mózkowej za pomocą antagonistów GnRH (cetorel ksem lub ganirel ksem) lub agonistów GnRH (tryptorelina, buserelina, leuprorelina, nafarelina) wraz ze stymulacją jajników za pomocą rFSH, hFSH lub hMG lub obydwoma, albo cytrynianem klomifenu;</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik żywych urodzeń - zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) <p><u>drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik ciąży w toku (ciąża po 12. tygodniu) - wskaźnik ciąży klinicznych - wskaźnik poronień - liczba anulowanych cykli; <p>Metodyka: randomizowane badania kliniczne (RCT) w układzie grup równoległych; jeśli odnaleziono badania o konstrukcji grup naprzemianległych z zastosowaniem <i>cross-over</i> między cyklami leczenia, do przeglądu włączano tylko wyniki sprzed <i>cross-over</i>;</p> <p>Inne: brak ograniczeń względem języka publikacji</p>	<p>Włączone badania: 45 RCT (12 wielośrodkowych oraz 33 jednośrodkowe), z czego w 14 badaniach podawany był ganireliks, w 24 cetoreliks, a w przebiegu 1 badania podawano obydwa leki, w 4 badaniach niejasny był typ podawanego antagonisty;</p> <p>Kluczowe wyniki: Nie wykazano znamienych statystycznie różnic we wskaźnikach żywych urodzeń między protokołami opartymi na agonistach i antagonistach GnRH [9 RCT: OR 0,86, (95% CI: 0,69, 1,08)]. Wykazano natomiast znamienne statystycznie różnicę między badanymi grupami w kwestii częstości występowania OHSS [29 RCT: OR 0,43 (95% CI: 0,33, 0,57)], różnica istotna na korzyść grupy antagonistów GnRH.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Protokół oparty na antagonistach GnRH jest prostym i krótkim protokołem z porównywalnym wskaźnikiem żywych urodzeń do protokołów opartych na agonistach. Wyniki uzyskane w przeglądzie mogą mieć znaczące skutki dla praktyki klinicznej poprzez zmianę standardowo stosowanego protokołu długiego opartego na agonistach na protokół krótki z wykorzystaniem antagonistów.</p>
<p>Kolibianakis 2006</p> <p>niewzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: uzyskanie odpowiedzi na pytanie kliniczne, czy wśród pacjentów przygotowujących się do IVF poprzez przyjmowanie gonadotropin oraz analogów GnRH istnieje powiązanie między prawdopodobieństwem żywego urodzenia a rodzajem użytego analogu;</p> <p>Synteza wyników: ilościowa;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od momentu powstania bazy do 12.2005 r. (przeszukano bazy Medline, Central oraz Embase, a także sprawdzano referencje bibliograficzne</p>	<p>Populacja: pacjenci leczeni za pomocą IVF;</p> <p>Porównywane interwencje: supresja przysadki mózkowej za pomocą antagonistów GnRH (cetoreliksu lub ganireliksu) lub agonistów GnRH (tryptoreliny, busereliny, leuproreliny, nafareliny) wraz ze stymulacją jajników za pomocą rFSH, hFSH lub hMG lub obydwoma, albo cytrynianem klomifenu;</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik żywych urodzeń; <p><u>drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - długość przyjmowania przez pacjentów analogów GnRH 	<p>Włączone badania: 22 badań RCT (w tym 18 dwuramiennych) opublikowane między 2000 a 2005 rokiem, obejmujące populacje od 20 do 730 pacjentów (łącznie 3176 pacjentów);</p> <p>Kluczowe wyniki: różnice w prawdopodobieństwie żywego urodzenia między agonistami a antagonistami nie osiągnęły istotności statystycznej (OR: 0,86 (95% CI: 0,72, 1,02)); wskaźnik redukcji żywych urodzeń w grupie antagonistów wyniósł -2,7% (95% CI: -5,7, 0,4) i również nie osiągnął istotności statystycznej.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo przedwczesnego zwiększenia się poziomu LH było istotnie wyższe w grupie antagonistów GnRH niż w grupie agonistów w przypadku dwóch mierników: wzrostu LH: OR: 8,27 (95% CI: 3,82, 17,90) oraz skoków LH: OR: 4,05 (95% CI: 1,53, 10,72).</u></p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Prawdopodobieństwo wystąpienia żywego</p>

	odnalezionych publikacji)	<p>w ciągu cyklu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ilość przyjętych analogów GnRH w ciągu cyklu; - długość przyjmowania przez pacjentów gonadotropin w ciągu cyklu; - częstość występowania wzrostu LH (w przeliczeniu na pacjenta zrandomizowanego); - liczba COC na cykl; - częstość występowania OHSS; <p>wskaźnik ciąży w toku (ciąża po 12. tygodniu)</p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik ciąż klinicznych - wskaźnik poronień - liczba anulowanych cykli; <p>Metodyka: randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące wyniki kliniczne uzyskane po leczeniu agonistami GnRH lub antagonistami GnRH w celu wywołania stymulacji jajników. Do przeszukania elektronicznych baz danych wykorzystano następujące słowa kluczowe: cetroreliks, ganirel ks oraz hasła MeSH: indukcja owulacji, terapia hormonalna, leczenie niepłodności, wyniki zawężono za pomocą ograniczników: człowiek, kobieta, badanie kliniczne</p> <p>Inne: brak</p>	<p>urodzenia nie jest zależne od typu analogu GnRH użytego do supresji przedwczesnego wzrostu LH. Stwierdzenie jest stabilne również w analizie wyników dla kilku podgrup; nie wykryto statystycznej heterogeniczności względem żywych urodzeń. Nieistotnie statystycznie wyniki między agonistami a antagonistami odnośnie wskaźnika żywych urodzeń nie są zaskoczeniem, ze względu na wykazany brak różnic w jakości zarodka oraz endometrium po leczeniu obydwoma grupami leków.</p> <p>Istotnie statystycznie wyższa częstotliwość występowania przedwczesnego wzrostu/skoku LH w przypadku stosowania antagonistów w porównaniu z agonistami GnRH jest zaskoczeniem, należy jednak zwrócić uwagę, że znaczna część raportowanych wzrostów poziomu LH zdarzyła się przed podaniem antagonisty GnRH, dlatego należałoby rozważyć inicjację podawania leku wcześniej niż 6 dnia stymulacji.</p>
--	---------------------------	--	---

Zidentyfikowany przez wnioskodawcę przegląd systematyczny AI-Inany 2011 zawiera dane z badań, gdzie stymulacja jajników przeprowadzana była wśród pacjentek przygotowywanych do procedury IVF lub ICSI. Analiza ilościowa dla większości punktów końcowych została przeprowadzona na podstawie podziału danych na agonistów i antagonistów GnRH, bez wyszczególnienia na rodzaje badanych substancji leczniczych. W związku z powyższym, wyniki (zgodnie z celem przeglądu) podsumowują łączną efektywność terapeutyczną ganireliksu i cetroreliksu względem agonistów (tryptorelina, buserelina, leuprorelina, nafarelina). Wskaźnik żywych urodzeń na zrandomizowaną kobietę został oszacowany na poziomie OR: 0,86 (95% CI: 0,69; 1,08), natomiast wynik dla ganireliksu względem agonistów określono na poziomie OR: 0,65 (95% CI: 0,26, 1,62), przy czym wynik ten pochodzi z danych jednego badania porównującego ganireliks z leuproreliną (Barmat 2005), tj. lekiem wyłączonym przez wnioskodawcę z porównania przeprowadzanego w AKL. Wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W przeglądzie AI-Inany 2011 oceniano również takie punkty końcowe jak: wskaźnik ciąży w toku (brak różnic istotnych statystycznie), wskaźnik ciąży klinicznych [wynik istotny statystycznie na korzyść agonistów: OR: 0,84 (95% CI: 0,75, 0,94)], wskaźnik poronień (brak różnic istotnych statystycznie), wskaźnik zapadalności na OHSS (wynik istotny statystycznie na korzyść antagonistów: RD: -0,03 (95% CI: -0,05, -0,02) oraz przerwanie cyklu leczenia [wynik istotny statystycznie na korzyść antagonistów: OR: 0,50 (95% CI: 0,33, 0,76)].

Autorzy przeglądu AI-Inany 2011 stwierdzili, że zgodnie z wynikami przeglądu warto zastanowić się nad zastąpieniem powszechnie preferowanego schematu leczenia agonistami GnRH w ramach protokołu długiego protokołem krótkim opartym na antagonistach. Należy jednak zauważyć, że omawiany przegląd systematyczny jest aktualizacją poprzedniego – AI-Inany 2009, którego wyniki nie zostały omówione w analizie wnioskodawcy.

W pierwszej wersji przeglądu analizie poddano mniejszą liczbę badań w przedmiotowym temacie (21 RCT; 3865 pacjentów, w tym 7 badań poświęconych efektywności ganireliksu). Na ich podstawie stwierdzono istotnie statystycznie niższe odsetki ciąży klinicznych oraz ciąży w toku wśród pacjentów poddawanych protokołowi opartemu na antagonistach – odpowiednio: OR: 0,84, (95% CI: 0,72, 0,97) oraz OR= 0,82 (95% CI: 0,69, 0,98). Zauważono jednak znamienne statystycznie różnicę w redukcji zapadalności na OHSS na korzyść protokołu opartego na antagonistach względem agonistów [OR: 0,44 (95% CI: 0,21, 0,93)]. Z przeglądu AI-Inany 2009 wynika, że protokoły oparte na antagonistach GnRH są krótkie i proste, a także mają niższy współczynnik zapadalności na OHSS, aczkolwiek zamiana protokołu opartego na agonistach na rzecz antagonistów musi być dokładnie przedyskutowana z parą z ograniczoną płodnością, ze względu na znamienne statystycznie niższy współczynnik ciąży.

Uaktualniona wersja publikacji, poszerzając zakres analizowanych badań klinicznych z zastosowaniem ocenianych interwencji, dostarcza prawdopodobnie bardziej wiarygodnych dowodów względem publikacji z 2009 r. w zakresie korzyści wynikających z zastosowania leków z grupy antagonistów GnRH wśród par poddawanych procedurom wspomaganego rozrodu.

Wyniki drugiego z włączonych do niniejszej AWA przeglądów, Kolibianakis 2006, różnią się nieco od powyżej przedstawionych, zaczerpniętych z publikacji AI-Inany 2011 oraz AI-Inany 2009. Głównym celem przeglądu było ustalenie zależności między uzyskaniem punktu końcowego w postaci żywego urodzenia a rodzajem substancji użytej do kontroli wzrostu stężenia LH u kobiet poddawanych stymulacji owulacji. Podczas gdy nie wykryto istotnie statystycznych różnic między interwencjami względem pierwszorzędnego punktu końcowego, znamienne okazała się być różnica w zależnościach między rodzajami stosowanych substancji a wzrostem LH. Metaanaliza wyników z sześciu RCT wykazała istotną przewagę agonistów GnRH. **Prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu LH w grupie antagonistów było ponad ośmiokrotnie wyższe niż w grupie agonistów [OR: 8,27 (CI:95%: 3,82, 17,90)], natomiast skoki LH występowały czterokrotnie częściej [OR: 4,05 (95% CI: 1,53, 10,72)].** Jak stwierdzają autorzy przeglądu, istotnie statystycznie wyższa częstotliwość występowania przedwczesnego wzrostu/skoku LH w przypadku stosowania antagonistów w porównaniu z agonistami GnRH jest zaskoczeniem, należy jednak zwrócić uwagę, że znaczna część raportowanych wzrostów poziomu LH zdarzyła się przed podaniem antagonisty GnRH, dlatego uznano, że należałoby rozważyć inicjację podawania leku wcześniej niż 6 dnia stymulacji.

Wyniki uzyskane z powyższych przeglądów systematycznych mogą tylko w przybliżony sposób sugerować korzyści wynikające z leczenia wnioskowaną technologią medyczną. Przeprowadzenie syntezy danych w opracowaniach uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków dotyczących bezpośrednio terapii z zastosowaniem ganireliksu, ze względu na fakt syntezy danych dla całej grupy antagonistów (wyniki prezentowane dla ganireliksu i cetroreliksu łącznie) względem agonistów (również bez wyszczególnienia poszczególnych substancji terapeutycznych).

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych oraz wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących ganireliksu) oraz wytycznych praktyki klinicznej w temacie leczenia niepłodności na potrzeby AKL wnioskodawcy, przeprowadzono systematyczny przegląd następujących źródeł danych:

- dla pierwotnych oraz wtórnych dowodów naukowych w postaci przeeglądów systematycznych, metaanaliz oraz wytycznych praktyki klinicznej przeszukano bazy:
 - Medline (via PubMed),
 - Cochrane Library,
 - Embase,

z datą odcięcia 23.07.2013 r.;

- dla wtórnych dowodów naukowych w postaci raportów HTA, przeeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano:
 - Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
 - bazy danych prowadzone przez Center for Reviews and Dissemination,
 - bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA.

W procesie wyszukiwania autorzy AKL wnioskodawcy korzystali również z referencji odnalezionych opracowań, rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.controlled-trials.com), a także wyszukiwarek internetowych.

Do wyżej wymienionych, elektronicznych baz danych zaimplementowano strategię wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych, zaprojektowaną iteracyjnie przez jednego badacza oraz zweryfikowaną przez drugiego. Nie jest jasne, czy kwerendy zastosowane w wyszukiwaniu badań pierwotnych powielały się ze strategią dla opracowań wtórnych. Wyniki przeprowadzonego wyszukiwania zostały wstępnie wyselekcjonowane na podstawie tytułów i abstraktów przez dwóch badaczy, a następnie ocenione i kwalifikowane do AKL przez trzy osoby na podstawie pełnych tekstów. Do analiz załączono diagram PRISMA skupiający rekordy z baz głównych, który przedstawia wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach. Dane dotyczące metodologii włączonych badań, charakterystyki włączonej populacji, wyników zdrowotnych oraz zdarzeń niepożądanych z włączonych publikacji ekstrahowano na podstawie sporządzonego uprzednio formularza.

Dnia 4.11.2013 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne i aktualizujące. Agencja zidentyfikowała jedną dodatkową publikację w postaci przeglądu systematycznego (Kolibianakis 2006), spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opisaną w rozdziale dotyczącym badań wtórnych niniejszej AWA (patrz rozdział 3.2 *Opublikowane przeglądy systematyczne*).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Kobiety ze wskazaniami do kontrolowanej stymulacji jajników w technicach wspomaganego rozrodu	-	-
Interwencja	Ganireliks	-	-
Komparatory			
Punkty końcowe	-	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Typ badań	<p>Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.</p>	<p>Badania kliniczne bez randomizacji; Badania wtórne opublikowane do 2007 r. włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych); Badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji; Raporty badań klinicznych.</p>	-
Inne kryteria	<p>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej; Publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.</p>	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted header text]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza wyników w analizie wnioskodawcy była dostatecznie czytelna. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] a jako miarę przewagi między porównywanymi interwencjami wykorzystano wskaźnik RR (ang. *risk ratio*) z 95% przedziałem ufności. Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku dostępności dla danego punktu końcowego wyników co najmniej dwóch prób klinicznych, dane poddawano metaanalizie, ważąc wyniki względem liczebności populacji z poszczególnych badań. Do metaanalizy wykorzystano program RevMan w wersji 5.0.21.

[Redacted text block]

W analizie stosowano model stały zmiennych (*fixed effect*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect wersja 2.7.7.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 line]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[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 line]

[Redacted text line]

[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]

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Orgalutran

Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania ganireliksu zalicza się podrażnienia skóry w miejscu wstrzyknięcia (głównie zaczerwienienie, z obrzękiem lub bez niego). Niezbyt

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się ból głowy, nudności, złe samopoczucie. Bardzo rzadko ($< 1/10000$) można zaobserwować reakcje w postaci przypadków nadwrażliwości (włączając takie objawy jak wysypka, obrzęk twarzy i duszność). Inne zgłaszane działania niepożądane związane są z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w programach wspomaganego rozrodu (ART), szczególnie ból i napięcie w obrębie miednicy, zespół hiperstymulacji jajników, ciąża pozamaciczna i poronienie.

„Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku kobiet z objawami czynnych stanów alergicznych. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości już po podaniu pierwszej dawki. Z braku doświadczenia klinicznego leczenie produktem Orgalutran nie jest zalecane u kobiet z ciężkimi stanami alergicznymi.

Zespół hiperstymulacji jajników może wystąpić podczas lub po stymulacji jajników. Należy traktować go jako naturalnie występujące zagrożenie związane ze stymulacją gonadotropinową. Zespół hiperstymulacji jajników należy leczyć objawowo, np. pozostaniem w łóżku, dożylną infuzją roztworów elektrolitowych lub koloidów oraz heparyną.

Ryzyko ciąży pozamacicznej może wzrosnąć u kobiet nieplodnych leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF, gdyż występują u nich często nieprawidłowości budowy jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.

Po zastosowaniu ART częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być większa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z różnymi cechami rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) i zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciąży mnogiej. W badaniach klinicznych, w których przebadano więcej niż 1000 noworodków stwierdzono, że częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych u dzieci urodzonych w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników po zastosowaniu produktu Orgalutran jest porównywalna do częstości występowania tych wad raportowanych po zastosowaniu kontrolowanej hiperstymulacji jajników z użyciem agonisty GnRH.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Orgalutran u kobiet o masie ciała poniżej 50 kg lub powyżej 90 kg.”

Wyniki z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

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

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej ganireliks we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Podczas przeglądu wytycznych klinicznych z zakresu tematyki niepłodności, zidentyfikowano dokumenty, które we wnioskowanym wskazaniu zalecają stosowanie w równym stopniu agonistów (protokół długi) jak i antagonistów GnRH (protokół krótki), przy czym żadne z odnalezionych rekomendacji nie odnoszą się bezpośrednio do ganireliksu.

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ganireliksu przedstawiono

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeszukał następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących ganireliksu stosowanego w technikach wspomaganego rozrodu: MEDLINE (Ovid), EMBASE (embase.com) oraz Cochrane Library, wszystkie do dnia 08.08.2013 r.

Analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie w bazach: HEED - Health Economic Evaluations Database (<http://heed.wiley.com/ohe/autolog.asp>), CRD - Centre for Reviews and Dissemination (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>), Cochrane Library <http://www.thecochranelibrary.com/> oraz Tufts CEA Registry (<https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx>), wszystkie do dnia 30.10.2013 r.

Zarówno wnioskodawca jak i analityk Agencji nie odnaleźli analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania Orgalutranu (ganireliks) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu w porównaniu do [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[Redacted content]

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

Tabela 21. Koszt gonadotropiny kosmówkowej na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia. [wg Tab. 6 w AE Wnioskodawcy]

Nazwa	Zawartość opakowania	UCZ [PLN]	CH [PLN]	CD [PLN]	Limit [PLN]	Odpłatność	Dopłata NFZ [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]
Pregnyl	1 ampulka 10 000 IU	18,93	20,07	25,58	25,58	30%	17,91	7,67

Skróty: CHB - Cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CH – cena hurtowa, CD – cena detaliczna

Zużycie

Zużycie rFSH stosowanego w protokołach określono na podstawie badań z randomizacją, w których bezpośrednio porównywano oceniane protokoły. W analizie brano pod uwagę badania odnalezione w toku przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby analizy klinicznej.

[Redacted content]

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[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 text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	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 dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Ze względu na charakter analizy przegląd stanów użyteczności nie jest wymagany
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Ze względu na charakter analizy nie uwzględniono użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Nie stwierdzono

* - 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

W celu przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu, sprawdzono zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz sprawdzono zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

W opinii analityka Agencji, model skonstruowano prawidłowo - nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości czy błędów.

Brak informacji na temat walidowania modelu przez wnioskodawcę.

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

4.5.2. [Redacted]

[Redacted]

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu



W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory dla technologii wnioskowanej w danym wskazaniu.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 content]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej



W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory dla technologii wnioskowanej w danym wskazaniu.

Analitik Agencji nie stwierdził błędów ani ograniczeń wpływających na zmianę jakościowych wniosków z analizy.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych ganireliksu (Orgalutran) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.



Populacja docelowa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Wskazaniem do stosowania ganireliksu w oparciu o ChPL jest zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Stąd, populację, w której wnioskowana technologia może być stosowana będą stanowiły kobiety, u których przeprowadzana jest kontrolowana stymulacja jajników w rozrodzie wspomaganym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]									

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------

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

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

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

Populacja kwalifikująca się do programu MZ „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013-2016”

Kryteria Programu MZ ograniczają populację względem populacji oszacowanej na podstawie danych EIM przede wszystkim o pacjentki w wieku powyżej 40 lat oraz cykle zapłodnienia pozaustrojowego, w których przeprowadzono transfer więcej niż dwóch zarodków, które nie są finansowane w ramach programu.

Program MZ przewiduje dofinansowanie do trzech cykli leczenia na parę. W programie przyjęto, że skuteczność każdego cyklu zapłodnienia pozaustrojowego wynosi 30%. W programie założono, że w I roku realizacji, leczenie rozpocznie 2000, w II 5 500, a w III 7 500 par.

Zgodnie z kosztorysem programu MZ szacowane jest przeprowadzenie: 4 350 cykli w I roku, 11 000 w II roku oraz 17 500 w III roku (do 30 czerwca 2016 roku, tj. okres 18 mies.).

Wnioskodawca założył, iż z uwagi na brak precyzyjnych danych, od stycznia do czerwca 2016 w ramach programu zrealizowane zostanie proporcjonalnie tyle samo cykli, co w roku 2015. Wobec powyższego w 2015 roku zostanie zrealizowane 11 667 cykli u 5 000 par a w pierwszej połowie 2016 - 5 833 u 2 500 par.

Obliczona powyżej liczba cykli dotyczy wszystkich cykli, bez względu na zastosowany protokół stymulacji jajczkowania. Biorąc pod uwagę udział cykli z antagonistami GnRH, wnioskodawca szacuje ok. 1 300 cykli w roku 2013 z antagonistami GnRH, oraz 3 354 cykli w pierwszej połowie 2016 roku.

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

[Redacted text block]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – Narodowego Funduszu Zdrowia oraz oddzielnie z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy obejmujący okresy: od 1 lipca 2014 do 30 czerwca 2015 (1. rok analizy) oraz od 1 lipca 2015 do 30 czerwca 2016 (2. rok analizy), czyli do momentu zakończenia programu MZ „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013 – 2016.”

[Redacted text block]

[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 text block]

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

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. 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/?	<p>Wnioskowana populacja docelowa powinna obejmować dodatkowo pacjentów niekwalifikujących się do Programu, ale korzystających z procedury zapłodnienia pozaustrojowego, a także innych technik rozrodu wspomaganego. Stąd istnieje prawdopodobieństwo, iż populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę może być niedoszacowana (zaniżona).</p> <p>[Redacted comment text]</p>

Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Nie dotyczy	Aktualnie brak jest refundowanych komparatorów dla ocenianego produktu leczniczego. Wszystkie inne rozpatrywane ceny są aktualne.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak aktualnie refundowanych komparatorów
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK/?	

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1.

Populacja pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek odpowiada populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku.

W opinii 1. eksperta klinicznego szacunkowa liczba cykli z antagonistą GnRH to ok. 8 000 / rok*, co przy założeniu średniej liczby cykli 2,19, daje 3 653 pacjentów, [redacted] W opinii eksperta klinicznego, Orgalutran będzie stosowało ok. 50% pacjentów, pozostali pacjenci inne preparaty. Inny ekspert kliniczny określił zapadalność na poziomie 4 000 – 9 000, a chorobowość na poziomie 10 000 – 24 000. Natomiast co do odsetka osób stosujących Orgalutran to wg 2. eksperta klinicznego „około 30% cykli obecnie to protokoły z agonistami antagonistycznymi GnRH (cetorelix lub ganirelix). Finansowanie ganirelixu może przyczynić się do większego jego stosowania. Dlatego teoretycznie około 30% wszystkich protokołów stymulacji jajczkowania (3 300 – 8 000).”

Wg 2. eksperta „ocena zapadalności i chorobowości w kontekście niepłodności jest niezwykle trudna do określenia. Brak jest danych epidemiologicznych wskazujących liczbę nowo diagnozowanych przypadków w roku. W przypadku chorobowości definiowanej jako iloczyn zapadalności i średniego czasu trwania choroby należałoby w pierwszej kolejności uściślić pojęcie czasu trwania niepłodności, co jest w Polsce niemożliwe. O ile definicja WHO pozwala na sprecyzowanie rozpoznania, tak nie jest wiadome, do kiedy można mówić o zakończeniu trwania niepłodności. Urodzenie dziecka nie jest bowiem jednoznaczne z pokonaniem choroby, a para może mieć wciąż problemy z zajściem w ciążę (niepłodność wtórna). Ekspert kliniczny przedstawił dane szacunkowe, będące wyłączną opinią eksperta, zgodne jednak z prognozami Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, którego jest przewodniczącym, oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu. Zapadalność zdefiniowano jako liczbę nowych przypadków stymulacji rocznie (rzeczywistą (obecną) - teoretyczną (przyszłą): około 4 000 - 9 000), zaś chorobowość jako roczne zapotrzebowanie na stymulacje (praktyczne (obecne) - teoretyczne (przyszłe): 10 000 - 24 000).

Zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Struktura protokołów stymulacji jajczkowania przedstawiona przez eksperta jest zbliżona do tej zawartej w analizie Wnioskodawcy. Wg eksperta w przyszłości należy się spodziewać wzrostu udziału protokołów z analogami antagonistycznymi GnRH

*Ekspert nie podał przedziału czasowego, do jakiego odnosi się szacowana wartość, analityk domyślnie przyjął roczny przedział czasowy, ponieważ ekspert posłużył się takim przedziałem w przypadku pozostałych leków

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

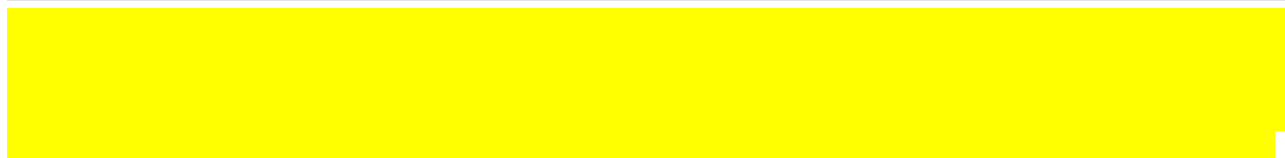
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[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

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet



6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wniosek nie dotyczy finansowania leku w ramach programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



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



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii (przeszukano internetowe bazy informacji medycznych PubMed, MEDLINE i Cochrane, strony internetowe innych agencji HTA oraz towarzystw i innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) odnaleziono jeden dokument bezpośrednio odnoszący się do stosowania ganireliksu w rozpatrywanym wskazaniu, którego wnioski opisano poniżej. Pochodzi on z 2002 roku, tj. sprzed publikacji wszystkich włączonych do analizy badań klinicznych, dlatego nie należy opierać na nim jednoznacznych wniosków w przedmiotowym zakresie.

Prescrire 2002, Francja

Prescrire twierdzi, że w czasie publikacji dokumentu nie istnieją rzetelne dowody potwierdzające równoważną z analogami GnRH (busereliną lub tryptoreliną) skuteczność w zakresie uzyskania takiego samego wskaźnika zdrowych żywych urodzeń po stymulacji owulacji. Nie ma też dowodów na obniżenie

przez ganireliks ryzyka wystąpienia ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników. W praktyce, opierając się na dostępnych danych, obowiązującymi schematami leczenia powinny być substancje z grupy analogów GnRH.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2009	Opinia w sprawie: ganirel ks, roztwór do wstrzykiwań, 250 mikrogramów w 0,5 ml w postaci octanu, Orgalutran®	Rekomendacja: PBAC rekomenduje włączenie ganirelksu na listę leków refundowanych PBS w ramach Sekcji 100. Programu IVF/GIFT w celu zapobiegania przedwczesnej luteinizacji i owulacji wśród pacjentów poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, z następującym wzrostem liczby oocytów i ART, w cenie równej octanowi nafareliny w leczeniu endometriozy, co odpowiada poziomowi kosztu DPMQ w wysokości \$95.51 x 2 /pacjenta /cykl z wykorzystaniem ART. Uzasadnienie: PBAC uważa powyższe rozwiązanie za pragmatyczny krok naprzód w kontekście potrzeby klinicznej, mając na względzie, że analogi GnRH są powszechnie stosowane w aktualnej praktyce klinicznej. Uważa też, że dostępne dowody naukowe sugerują, że ganireliks oraz porównywana z nim nafarelina mają podobną skuteczność i bezpieczeństwo (brak jest jednak wystarczających dowodów, by uznać wyższość w profilu bezpieczeństwa ganireliksu nad komparatorem).
Haute Autorité de santé (HAS), Francja, 2012	Rekomendacja Rady Przejrzystości w sprawie: Orgalutran 0,25 mg/5 ml	Rekomendacja: Rada Przejrzystości rekomenduje kontynuację refundacji preparatu Orgalutran w ramach powszechnego ubezpieczenia we wskazaniu i dawce określonej w pozwoleniu na dopuszczenie leku do obrotu; Lek refundowany na poziomie 100%. Uzasadnienie: Orgalutran uznawany jest za istotną opcję terapeutyczną. Rekomendowany w pierwszej linii leczenia stanowi w zarejestrowanym wskazaniu alternatywę zarówno dla agonistów GnRH jak i innych antagonistów GnRH.

W procesie wyszukiwania na stronach zagranicznych agencji HTA odnaleziono dwie rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji czynnej ganireliks w przedmiotowym wskazaniu (australijską i francuską). Obie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych. Ganireliks uznawany jest za równie skuteczną technologię lekową jak jego komparatory (inni antagoniści oraz agoniści GnRH), co uzasadnia jego finansowanie ze środków publicznych.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące ganireliksu (Orgalutran) we wskazaniu zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganej rozrodu - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Francja	Prescrire 2002			+	Dokument został opublikowany krótko po rejestracji leku, kiedy dostępnych było niewiele publikacji na temat jego efektywności.
Rekomendacje refundacyjne					
Francja	Haute Autorité de santé (HAS), 2012	+			-
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2009	+			-


11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	„Antagonista receptora GnRH niezbędny do zablokowania samoistnego przedwczesnego piku owulacyjnego gonadotropin przy stymulacji mnogiego jajczkowania”	„Nie mam argumentów przeciw”	„Powinna być finansowany ze środków publicznych, ale ze względu na niższą cenę wyrażam opinię, że na innych zasadach, nie pełna refundacja, a 50 – 30%”
[REDACTED]	<p>„Orgalutran jest agonistą antagonistycznym GnRH, który może być stosowany w części protokołów stymulacji jajczkowania, w celu zapobiegania przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego.”</p> <p>„Finansowaniu ze środków publicznych powinna podlegać procedura zapłodnienia pozaustrojowego – jej część biotechnologiczna i kliniczna, łącznie ze stymulacją jajczkowania.</p> <p>Innymi słowy, argumenty za finansowaniem stymulacji jajczkowania do zapłodnienia pozaustrojowego (w tym z użyciem koryfolitropiny, folitropiny beta i ganirelixu) są takie same jak te, które uzasadniają finansowanie ze środków publicznych leczenia niepłodności tą metodą.</p> <p>Wymienione leki mogą być stosowane w różnych protokołach stymulacji jajczkowania przed zapłodnieniem pozaustrojowym w celu pobudzeniu wzrostu i dojrzewania kilku pęcherzyków jajnikowych, co daje możliwość pobrania i zapłodnienia kilku komórek jajowych.</p> <p>Należy jednak wziąć pod uwagę, że protokoły stymulacji jajczkowania różnią się w zakresie skuteczności, kosztów i bezpieczeństwa.”</p>	„Istnieją inne leki (interwencje) stosowane w celu stymulacji jajczkowania, w których nie stosuje się wymienionych obok leków, a które zapewniają co najmniej równą skuteczność terapeutyczną. Interwencje te są porównywalne w zakresie efektywności kosztowej, a nie są finansowane ze środków publicznych.”	„Jestem zwolennikiem finansowania ganireliksu ze środków publicznych w celu zapobiegania przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach zapłodnienia pozaustrojowego.”

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

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**Tabela 47. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania ganireliksu w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu**

Przedstawiciel organizacji reprezentującej pacjentów	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Pozytywne oceny pacjentów, łatwy sposób aplikacji, pacjenci wskazują cenę, jako główną przeszkodę w dostępie do preparatu. Refundacja preparatu pozwoli na usunięcie przeszkody ekonomicznej i zwiększy dostępność preparatu.”	„Brak argumentów przeciwko”	„Preparat powinien być dofinansowany.”

12. Kluczowe informacje i wnioski**Przedmiot wniosku**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orgalutran (ganireliks), 0,25 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990880911 we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19793-1/KB/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.

Problem zdrowotny

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończony żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy (ESHRE 2013). Inne źródła szacują, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia (PTG 2012, Kurzawa 2010).

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).

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- c) bezwzględna, występująca w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednio wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- d) ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadku ich niepowodzenia także technik rozrodu wspomaganego medycznie (MZ 2013).

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka lub niezdolność do donoszenia przez kobietę ciąży zakończony żywym urodzeniem.

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych (Bączkowski 2012). Zgodnie z wytycznymi NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z roku 2013 wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

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

Termin „techniki rozrodu wspomaganego” obejmuje różnorodne metody terapeutyczne mające na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenia nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzewania komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy (PTG 2012). ART obejmują:

a) proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI)

b) zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- zapłodnienie *in vitro* (IVF);

- docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ICSI);

- mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH). Jest to metoda omijająca liczne przyczyny niepłodności lub ograniczonej płodności. Pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąż. W COH wykorzystuje się następujące grupy leków: agoniści/antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę – mające na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej i obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki oraz gonadotropiny – umożliwiające wzrost pęcherzyków jajnikowych. Są one łączone w 3 najczęściej stosowane schematy: protokół długi z agonistą gonadoliberyny (GnRH-a), protokół krótki z GnRH-a, protokół krótki z antagonistą GnRH.

W 2010 roku w Europie średni odsetek uzyskanych ciąż przypadających na transfer zarodka oszacowano na 35,5% po zastosowaniu IVF, 32,1% po ICSI, 23,8% po transferze zamrożonego zarodka oraz 45,8% po donacji komórek jajowych. Wskaźniki są wyższe wśród młodszych pacjentów (<35 r.ż.) (ESHRE 2013).

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej ganireliks we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Podczas przeglądu wytycznych klinicznych z zakresu tematyki niepłodności, zidentyfikowano dokumenty, które we wnioskowanym wskazaniu zalecają stosowanie w równym stopniu agonistów (protokół długi) jak i antagonistów GnRH (protokół krótki), przy czym żadne z odnalezionych rekomendacji nie odnoszą się bezpośrednio do ganireliksu.

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ganireliksu przedstawiono

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

Wg informacji z ChPL produktu leczniczego Orgalutran, do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania ganireliksu zalicza się podrażnienia skóry w miejscu wstrzyknięcia (głównie zaczerwienienie, z obrzękiem lub bez niego). Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się ból głowy, nudności, złe samopoczucie.

Analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory dla technologii wnioskowanej w danym wskazaniu.

Analityk Agencji nie stwierdził błędów ani ograniczeń wpływających na zmianę jakościowych wniosków z analizy.

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jeden dokument bezpośrednio odnoszący się do stosowania ganireliksu w rozpatrywanym wskazaniu, z francuskiego biuletynu Prescrire 2002, gdzie stwierdzono, że w oparciu o dostępne dane, obowiązującymi schematami leczenia powinny być substancje z grupy analogów GnRH. Jako, że dokument pochodzi z 2002 roku, tj. sprzed publikacji wszystkich włączonych do analizy badań klinicznych, nie należy opierać na nim jednoznacznych wniosków w przedmiotowym zakresie.

Odnaleziono także dwie rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji czynnej ganireliks w przedmiotowym wskazaniu (francuską HAS 2012 oraz australijską PBAC z 2009). Obie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych. Ganireliks uznawany jest za równie skuteczną technologię lekową jak jego komparatory (inni antagoniści oraz agoniści GnRH).

13. Źródła

Piśmiennictwo

- [redacted]
- Al-Inany 2011** Al-Inany HG et al., Gonadotrophin-releasing hormone antagonist for assisted reproductive technology (Review), Cochrane Database Syst Rev 2011
- [redacted]
- Barmat 2005** Barmat LI et al., A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (r FSH) versus GnRH-agonist/ r FSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2005;83(2):321–30.
- Basly 2012** Basly M et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: A prospective randomised controlled trial (RCT). *Internet J Gynecol Obstet* 2012 16 (3).
- Bączkowski 2012** Bączkowski T., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, *Przewodnik Lekarza* 2012;1: 154-158
- Bieber 2009** Bieber E., Sanfilippo J.S., Horowitz I.R., *Ginekologia kliniczna* (wydanie polskie pod redakcją Romualda Dębskiego), Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009
- Pharmaceuticals Community Register** <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h130.htm> [dostęp: 30.12.2013r.]
- ESHRE 2008** Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction – An ESHRE position paper, European Society of Human Reproduction and Embryology, June 2008
- ESHRE 2013** European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>
- [redacted]
- HAS 2012** Commission de la Transparence (Avis), ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5ml, Haute Autorité de santé, czerwiec 2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/orgalutran_06_06_2012_avis_ct10704.pdf
- Kolibianakis 2006** Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):651-671.
- Kuczyński 2005** Kuczyński W., Kontrolowana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny, *Gin Prakt* 2005; 84, 4: 73-77
- Kurzawa 2010** Kurzawa R., Kaniewska D. et al., Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny, *Przewodnik Lekarza* 2010; 2: 149-152
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- MZ 2013** Minister Zdrowia. Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. https://www.premier.gov.pl/files/program_leczenie_nieplodnosci_metoda_zaplodnienia_pozaustrojowego_na_lata_2013_2016.pdf
- NICE 2013** Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, NICE clinical guideline 156, National Institute for Health and Care Excellence, February 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>
- PBAC 2009** Public Summary Document, Ganirelix, solution for injection, 250 micrograms in 0.5ml (as acetate), single use pre-filled syringe, Orgalutran®, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2009 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/49CD82519DC0ED2ACA257BF000209D19/\\$File/Ganirelix%20112009.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/49CD82519DC0ED2ACA257BF000209D19/$File/Ganirelix%20112009.pdf)
- [redacted]
- Prescrire 2001** In vitro fertilization: many unknowns, *Prescrire International* December 2001: 10 (56): 187-188, translated from *Rev Prescr* July/August: 21 (219) 499-500
- Prescrire 2002** Ganirelix; Similar to cetrorelix in ovarian stimulation; *Prescrire International* April 2002: 11 (58) 62, quoted from *Rev Prescr* November 2001; 21 (222): 736
- PTMR** Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia

	pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/
PTG 2012	Kuczyński W., Kurzawa R. et al., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, <i>Ginekol Pol.</i> 2012, 83, 149-154
Radwan 2011	Radwan J., Niepłodność i rozród wspomagany. Termedia 2011. 47-65, 185-192, <i>Ginekol Pol.</i> Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót, 2012, 83, 149-154
URPL 2013	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 Kwietnia 2013 r. w sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej http://dziennik.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf [dostęp: 30.12.2013r.]
WHO 2013	http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/index.html [dostęp: 30.12.2013]

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDAKTOWANE] Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza problemu decyzyjnego, Health Quest, Warszawa 2013
- Zal. 2. [REDAKTOWANE] Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza kliniczna, Health Quest, Warszawa 2013
- Zal. 3. [REDAKTOWANE] Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza wpływu na budżet, Health Quest, Warszawa 2013
- Zal. 4. [REDAKTOWANE] Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza ekonomiczna, Health Quest, Warszawa 2013
- Zal. 5. [REDAKTOWANE] Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, Analiza racjonalizacyjna, Health Quest, Warszawa 2013
- Zal. 6. [REDAKTOWANE] Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu - UZUPEŁNIENIE. Nr sprawy: MZ-PLR-460-19793-2/KB/13. HealthQuest, Warszawa 2013.