



**Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego
gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji
przysadki mózgowej oraz zapobieganiu
przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności
hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje
się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach
technik wspomaganego rozrodu**

ANALIZA EKONOMICZNA (AE)

Dawid Holko

Mgr Przemysław Holko

Dr n. med. Paweł Kawalec

Koordinacja projektu

lek. med. Rafał Zyśk

Warszawa/Kraków, grudzień 2013

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	Dawid Holko (D.H.)	Analityk, Centrum HTA	Przeprowadzenie obliczeń analizy ekonomicznej; opisanie metod i wyników analizy; przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań oceniających jakość życia
	Mgr Przemysław Holko (P.H.)	Analityk / Członek Zarządu, Centrum HTA	Zaprojektowanie analizy ekonomicznej; konsultacje merytoryczne; sprawdzenie poprawności przeprowadzonych przeglądów jakości życia i analiz ekonomicznych; kontrola ostatecznej wersji raportu
	Dr n. med. Paweł Kawalec (P.K.)	Prezes, Centrum HTA	Kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.
	lek. med. Rafał Zyśk (R.Z.)	Health Economics Consulting	Koordynator projektu, kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. Komandytowa czy Health Economics Consulting		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE.....	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	12
2. PROBLEM DECYZYJNY	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	13
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA.....	15
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	16
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	16
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	20
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	20
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	21
3.3. HORYZONT CZASOWY	21
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	23
3.5. MODELOWANIE.....	25
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	29
3.7. OCENA KOSZTÓW	42
3.8. DYSKONTOWANIE.....	49
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	49
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	50
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	54
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	54
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	58
4.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	62
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	64
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	65
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	65
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	65
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	69
7. DYSKUSJA.....	70
8. WNIOSKI KOŃCOWE.....	71
9. BIBLIOGRAFIA	72
10. SPIS TABEL	76
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	78
12. ANEKS.....	79

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstimulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



12.1. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY 79

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWA NYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; zdefiniowana dawka dobową według WHO
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> Gonadoliberyna, hormon uwalniający hormon luteinizujący
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PDD	ang. <i>Prescribed Daily Dose</i> ; przypisywana dawka dobową
perspektywa płatnika publicznego	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
perspektywa wspólna	płatnika publiczny i świadczeniobiorca
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia



KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl Daify® [REDACTED]).

[REDACTED]

[REDACTED]

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



[Redacted text block]

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® (krótkodziałająca tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego

Oceniono zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1 *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik, tj. osobno punkty końcowe badań klinicznych uwzględnione w opracowaniu i punkty końcowe analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjentki w trakcie desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego w ramach technik wspomaganego rozrodu (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie analogu hormonu uwalniającego gonadotropiny – tryptoreliny (produkt leczniczy Gonapeptyl Daily®) w analizowanym wskazaniu (mając na uwadze dostępne dane kliniczne [41], a także obecność w praktyce klinicznej obydwu protokołów desensytyzacji przysadki mózgowej [41], w opracowaniu rozpatrywano dwa warianty długości podawania ocenianego leku: protokół krótki i protokół długi) (**I**),

[REDACTED]

[REDACTED]

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztu stosowania analogów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH; ang. *gonadotropin-releasing hormone*), bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (**O**).

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



[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 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



[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]

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® (krótkodziałająca tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu [REDACTED]

Oceniono zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik, tj. osobno punkty końcowe badań klinicznych uwzględnione w opracowaniu i punkty końcowe analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjentki w trakcie desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego w ramach technik wspomaganego rozrodu (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie krótkodziałającego analogu hormonu uwalniającego gonadotropiny – tryptoreliny (produkt leczniczy Gonapeptyl Daily®) w analizowanym wskazaniu (mając na uwadze dostępne dane kliniczne [41], a także obecność w praktyce klinicznej obydwu protokołów desensytyzacji przysadki mózgowej [40], w opracowaniu rozpatrywano dwa warianty długości podawania ocenianego leku: protokół krótki i protokół długi) (**I**),
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie w analizowanym wskazaniu [REDACTED]
[REDACTED] Odstąpiono od przeprowadzenia porównania z „naturalnym przebiegiem choroby”

(zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym) w przypadku finansowania ze środków publicznych procedur wspomaganego rozrodu [50] z powodu braku skuteczności zapłodnienia pozaustrojowego w cyklu naturalnym (postępowanie nie rekomendowane przez towarzystwa naukowe w aktualnych zaleceniach) (C),

[REDACTED]

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Obecnie techniki wspomaganego rozrodu są finansowane ze środków publicznych, ale koszt leków stosowanych w desensytyzacji przysadki mózgowej spoczywa na pacjentach.

Firma Ferring Pharmaceuticals Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® stosowanego w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu, przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono odpłatność ryczałtową świadczeniobiorcy za oceniany produkt na podstawie art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. a ustawy o refundacji [29] (por. rozdział 3.7.2.1.).

Szczegółowe informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. OCENIA NA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu.

W analizie uwzględniono prezentację produktu leczniczego zawierającą 7 ampułkostrzykawkę z 0,1 mg tryptoreliny w 1 ml roztworu do wstrzykiwań (EAN: 5909990707553).

Mając na uwadze dostępne dane kliniczne dotyczące krótkodziałającej tryptoreliny zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41], a także obecność obydwu protokołów w praktyce klinicznej [40], w ramach niniejszej analizy uwzględniono protokół krótki oraz protokół długi podawania tryptoreliny w formie krótkodziałającej.

Na uwagę zasługuje, że zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania kwestionariuszowego [40]:

- **agoniści gonadoliberyny (GnRH) stosowani są w trakcie 74% wszystkich cykli wspomaganego rozrodu,**
- **forma krótkodziałająca agonistów gonadoliberyny (*daily*) jest stosowana w trakcie 50% wszystkich cykli niezależnie od stosowanego analogu GnRH,**

Dostępne informacje na temat praktyki klinicznej w Polsce (por. informacje przedstawione w [40]) świadczą, że krótkodziałający agonista GnRH stosowany jest zazwyczaj zgodnie z protokołem długim.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Szczegóły dotyczące dawkowania i długości podawania wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomagane go rozrodu.
Analiza ekonomiczna (AE).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony przy uwzględnieniu zarejestrowanego wskazania do stosowania produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® [47] oraz wnioskowanego wskazania do stosowania, które w pełni pokrywa się z zarejestrowanym [40].

Produkt Gonapeptyl Daily® wskazany jest do desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomagane go rozrodu [47].

W ramach opracowania populacja docelowa będzie obejmowała pacjentki w trakcie desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego w ramach technik wspomagane go rozrodu.

Charakter populacji docelowej w zadowalającym stopniu jest odzwierciedlony przez charakterystykę pacjentek włączonych do badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego i

2.4. Charakterystyka populacji docelowej

2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej



których wyniki zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu (por. szczegółowe informacje przedstawione w analizie klinicznej [41]).

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

W ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa i Health Economics Consulting przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących tryptorelinę podawaną w postaci krótkodziałającej w odniesieniu do gosereliny podawanej w postaci implantu podskórnego o wolnym uwalnianiu (forma *depot*).

W ramach wspomnianego przeglądu:

[REDACTED]

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu.
Analiza ekonomiczna (AE).



[REDACTED]

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. Komandytowa i Health Economics Consulting – Rafał Zyśk [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1] - [25], [34], [44], [62].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [34].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- wspólnej (perspektywy rozszerzonej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż nie odnaleziono dowodów świadczących o wpływie porównywanych interwencji na kategorie kosztu pośredniego (brak możliwości wykazania różnic w efektach zdrowotnych porównywanych interwencji [41], świadczy o braku wpływu wspomnianych kategorii kosztu na wnioskowanie z analizy ekonomicznej).

3.3. HORYZONT CZASOWY

W niniejszym opracowaniu uwzględniono dwa protokoły podawania analogu GnRH – protokół krótki oraz protokół długi.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41], horyzont czasowy analizy ekonomicznej właściwy dla podawania tryptoreliny *daily* zgodnie z protokołem krótkim obejmować będzie długość okresu podawania analogów GnRH w desensytyzacji przysadki mózgowej, zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego oraz długość okresu kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.

Natomiast horyzont czasowy dla oceny stosowania tryptoreliny *daily* zgodnie z protokołem długim obejmuje jedynie długość podawania porównywanych interwencji w trakcie desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (brak możliwości wykazania różnego zużycia gonadotropin w trakcie kontrolowanej hiperstymulacji jajników na podstawie wyników badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41]).

Program leczenia niepłodności zakłada obecność 3 cykli [50], jednak w praktyce klinicznej pacjentki mogą być poddawane leczeniu przez większą liczbę cykli. Eksperti uczestniczący w badaniu ankietowym wskazują, że u nawet 10% pacjentek może być przeprowadzane 4 cykle leczenia niepłodności z wykorzystaniem zaawansowanych technik wspomaganego rozrodu (por. wyniki badania ankietowego przedstawione w aneksie do Analizy problemu decyzyjnego [40]).

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania pominięto różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji. [REDACTED]

W ramach niniejszego opracowania zestawiono koszty i konsekwencji zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentek przy uwzględnieniu, jako wyniki zdrowotne:

- lat życia,
- lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

Mając na uwadze brak istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy interwencjami wnioskowanie oparto o następujące pierwszorzędowe punkty końcowe niniejszej analizy:

- różnice w koszcie stosowania porównywanych technologii lekowych (typowa analiza minimalizacji kosztów),
- wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR; ang. *Cost-Utility Ratio*).

Nie przeprowadzono typowej „analizy inkrementalnej”, tj. analizy, której punktem końcowym jest koszt marginalny uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, czy jego najczęstsza odmiana – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności).

Zestawiono również podstawowe wyniki z zdrowotne osiagane w wyniku zastosowania porównywanych interwencji (np. wskaźnik trwających cięż). Mając na uwadze, że wskazane zestawienie nie wpływa

* wykazany w ramach porównania pośredniego brak istotnych różnic w efektach zdrowotnych zastosowania krótkodziałającej tryptoreliny zgodnie z protokołem krótkim w odniesieniu do stosowania gosereliny *depot*, a także brak możliwości oceny różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy stosowaniem krótkodziałającej tryptoreliny zgodnie z protokołem długim a stosowaniem gosereliny w formie *depot* [41]

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza ekonomiczna (AE).



bezpośrednio na wnioskowanie (wykazany w ramach porównania pośredniego brak różnic w efektach zdrowotnych zastosowania krótkodziałającej tryptoreliny w protokole krótkim [41]) a także brak możliwości oceny różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy stosowaniem krótkodziałającej tryptoreliny w protokole długim a stosowaniem gosereliny w formie *depot* [41]) zostało ono przedstawione w rozdziale dotyczącym metod (por. rozdział 3.6.1.).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [34]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- ilorazu kosztów-użyteczności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 rozporządzenia [34]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt stosowania porównywanych interwencji jest równy zero (zgodnie z § 5 ust 4 Rozporządzenia [34]).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [34] nie przedstawiono osobno oszacowań cen zbytu netto, przy których iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnej technologii (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34]), gdyż w przypadku porównywanych technologii wspomniane ceny zbytu netto będą takie same jak obliczone zgodnie z § 5 ust 4 Rozporządzenia [34].

Warunek progowy dla cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia [34] przedstawia się następująco:

$$\frac{K_1}{QALY_1} = \frac{K_2}{QALY_2}$$

gdzie: K oznaczono koszt całkowity każdej z interwencji, a $QALY$ oznaczono lata życia skorygowane o jakość uzyskane po zastosowaniu każdej z porównywanych interwencji.

Jeżeli efekty zastosowania porównywanych interwencji są tożsame, a więc $QALY = QALY_1 = QALY_2$, przedstawiony warunek progowy skraca nam się do warunku przedstawionego w § 5 ust 4 Rozporządzenia [34]. Mnożąc obustronnie przedstawione powyżej równanie przez $QALY$, po skróceniu takich samych zmiennych w liczniku i mianowniku każdej strony równania otrzymamy równanie pod postacią $K_1 = K_2$, równoznaczne z wyrażeniem $K_1 - K_2 = 0$.

W przypadku takich samych efektów zdrowotnych w obydwu porównywanych grupach wnioskowanie oparte o różnice w koszcie całkowitym będzie tożsame z wnioskowaniem opartym na zasadzie minimalizacji wartości bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności, tj. interwencja tańsza będzie miała zawsze niższą wartość bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności z danej perspektywy ekonomicznej przy takich samych efektach zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie punkty końcowe analizy podstawowej (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „DSA”).

3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem przypisanie kosztów istotnych z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych do wyników badań klinicznych oraz kalkulacji efektów zdrowotnych pod postacią lat życia i lat życia skorygowanych o jakość manifestujących się w analizowanym horyzoncie czasowym.

Powyższe uzasadniono prawdopodobnym brakiem istotnych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie skuteczności klinicznej [41].

[REDACTED]

Długość okresu podawania porównywanych interwencji w poszczególnych protokołach uwzględniono również przy kalkulacji lat życia (iloraz liczby dni podawania i liczby dni w roku z uwzględnieniem lat przestępnych – 365,25 dnia w roku).

Iloczyn wypadkowej wagi użyteczności wśród pacjentek z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2.) i lat życia pozwolił określić lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications, VBA*).

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózkowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu.
Analiza ekonomiczna (AE).



W rozdziałach 3.5.1. – 3.5.3. przedstawiono podstawowe parametry przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wartość każdego parametru określono z wykorzystaniem wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41] lub wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród czterech ekspertów z Polski (por. informacje zamieszczone w Analizie problemu decyzyjnego [40]).

3.5.1. LICZBA DNI PODAWANIA GONAPEPTYLU DAILY®

Długość okresu podawania produktu Gonapeptyl Daily® określono z wykorzystaniem wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41] oraz na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród czterech ekspertów z Polski (por. informacje zamieszczone w Analizie Problemu Decyzyjnego [40]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.2. DAWKOWANIE I ZUŻYCIE NA CYKL PORÓWNYWANYCH LEKÓW

Dawkowanie porównywanych technologii zostało określone na podstawie charakterystyk uwzględnionych produktów leczniczych [47], [49] oraz wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród czterech ekspertów z Polski (por. informacje zamieszczone w Analizie Problemu Decyzyjnego [40]).

W przypadku krótkodziałającej tryptoreliny (produkt leczniczy Gonapeptyl Daily®) eksperci wskazali dawkę wynoszącą jedną ampułkostrzykawkę leku dziennie przyjmowaną w formie wstrzykiwań podskórnych [40], co pokrywa się z informacjami o dawkowaniu zawartymi w charakterystyce tego produktu leczniczego (jedna ampułkostrzykawka 0,1 mg tryptoreliny na dzień) [47].

[REDACTED]

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózkowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu.

Analiza ekonomiczna (AE).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.3. OKRES PODAWANIA I ZUŻYCIE GONADOTROPIN

Stosowanie Gonapeptyl Daily® zgodnie z protokołem długim

Przy ocenie stosowania Gonapeptyl Daily® zgodnie z protokołem długim nie uwzględniono zużycia gonadotropin w trakcie kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. Na podstawie wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych nie było możliwe wykazanie niższego zużycia gonadotropin po zastosowaniu krótkodziałającej tryptoreliny zgodnie z protokołem długim w odniesieniu do stosowania długodziałającej gosereliny (por. rozdział 2.5).

Stosowanie Gonapeptyl Daily® zgodnie z protokołem krótkim

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej [41] w przypadku oceny ekonomicznej produktu Gonapeptyl Daily® stosowanego zgodnie z protokołem krótkim uwzględniono różnice w zużyciu gonadotropin w trakcie kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków.

W związku z powyższym określono liczbę dni podawania menotropiny na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych przy porównaniu pośrednim (por. informacje zamieszczone w analizie klinicznej [41]). Parametr ten określono na poziomie 10 dni zgodnie z informacjami raportowanymi dla wszystkich grup badania [72] (w badaniu [51] nie została przedstawiona liczba dni podawania gonadotropin). Uwzględniona wartość jest zbieżna z opiniami ekspertów klinicznych (por. informacje zawarte w Analizie problemu decyzyjnego [40]).



[REDACTED]

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. Komandytowa i Health Economics Consulting – Rafał Zyśk [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono we wspomnianym przeglądzie systematycznym [41]. W rozdziale 3.6.1. przedstawiono wyłącznie podstawowe informacje dotyczące wyników wspomnianego przeglądu.

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentek z analizowanej populacji (rozdział 3.6.2.).

3.6.1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA ZASTOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego obejmującego swym zakresem randomizowane, jak i nierandomizowane badania kliniczne świadczą, że stosowanie tryptoreliny *daily* podawanej w protokole krótkim w porównaniu [REDACTED]

[REDACTED]

Gonapeptyl Daily® (analog hormonu uwalniającego gonadotropiny - tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózkowej oraz zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu.
Analiza ekonomiczna (AE).



[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars covering the content of the economic analysis.]

