



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Gonapeptyl Daily (tryptorelina)
we wskazaniu:
dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie
przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności
hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których
dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w
ramach technik wspomaganego rozrodu (ART)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-4350-32/2013

Data ukończenia: 14 lutego 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedstawiciela Ferring GmbH 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: Ferring GmbH.

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 - 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.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: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Wykaz skrótów

<p>AE – analiza ekonomiczna</p> <p>AFS – <i>American Fertility Society</i></p> <p>Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AK – analiza kliniczna</p> <p>AMH – (ang. <i>Anti-Müllerian hormone</i>) hormon anty-Müllerowski</p> <p>ASRM – <i>American Society for Reproductive Medicine</i></p> <p>AR – analiza racjonalizacyjna</p> <p>AR - (ang. <i>Assisted Reproduction</i>) rozród wspomagany</p> <p>ART – (ang. <i>Assisted Reproduction Techniques</i>) – techniki rozrodu wspomaganego</p> <p>ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna</p> <p>AW – analiza wnioskodawcy</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BIA – analiza wpływu na budżet</p> <p>BUS – buserelina</p> <p>CC - cytrynian klomifenu</p> <p>CET – cetoreliks</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 dobowa</p> <p>EIM – European IVF Monitoring</p> <p>EMA – (ang. - <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków</p> <p>ESHRE – <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i></p> <p>FSH – (ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>) hormon folikulotropowy/folikulotropina</p> <p>GIFT – (ang. <i>Gamete Intrafallopian Tube Transfer</i>) do jajowodowy 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>) ludzka gonadotropina kosmówkowa</p> <p>hMG – (ang. <i>Human Menopausal Gonadotrophin</i>) ludzka gonadotropina menopauzalna</p> <p>hpFSH – (ang. <i>Highly Purified Urofollitropin</i>) wysoko oczyszczony hormon folikulotropowy uzyskiwany z moczu</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 Fertilisation</i>) zapłodnienie pozaustrojowe</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>LEU/LPR – Leuprorelina</p>

<p>LH - (ang. <i>Luteinizing Hormone</i>) hormon luteinizujący/lutropina</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>NNT – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</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>NNT – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>OHSS – (ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i>) zespół nadmiernej stymulacji owulacji</p> <p>PBS – <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i></p> <p>PCOS – (<i>Polycystic Ovary Syndrome</i>) zespół policystycznych (wielotorbielowatych) jajników</p> <p>PP – (ang. <i>per protocol</i>) populacja zgodna z protokołem badania</p> <p>PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne</p> <p>PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu</p> <p>RCT – (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) Randomizowane badanie kliniczne</p> <p>rFSH – rekombinowany hormon folikulotropowy</p> <p>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)</p> <p>RR – (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) 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</p> <p>SD – (ang. <i>Standard Deviation</i>) – odchylenie standardowe</p> <p>SMD – (ang. <i>Standardised Median Difference</i>) standaryzowana średnia różnica</p> <p>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</p> <p>TRP – Tryptorelina</p> <p>USG – Ultrasonografia</p> <p>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.)</p> <p>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.)</p> <p>WMD – (ang. <i>Weighted Median Difference</i>) ważona średnia różnica</p> <p>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</p>

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.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	46
4. Ocena analizy ekonomicznej	47
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	47
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	47
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	53
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	53
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	53
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	56
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	57
5. Ocena analizy wpływu na budżet	59
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	63
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	65
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	66
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	67
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	68
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	69
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	70
9.1. Rekomendacje kliniczne	71
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	71
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	71
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	71
11. Opinie ekspertów.....	72
12. Kluczowe informacje i wnioski	75
13. Źródła.....	81
14. Załączniki	82

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

13.12.2013,
MZ-PLR-460-20123-1/KWA/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: Gonapeptyl Daily (triptorelinum), roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawkę po 1 ml, kod EAN: 5909990707553

Wnioskowane wskazanie: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART)

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

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

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

■

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■

■

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (triptorelinum), roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawkę po 1 ml, kod EAN: 5909990707553, we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART), wpłynął do AOTM dnia 13 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20123-1/KWA/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:

- Analiza problemu decyzyjnego, Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART),

- Gonapeptyl® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza kliniczna, Przegląd systematyczny badań,

- 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,

- Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia,

- Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza racjonalizacyjna,

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 14 stycznia 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-32(10)/AZa/2013. Minister Zdrowia (MZ) pismem z dnia 15 stycznia 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20123-2/KWA/14 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 lutego 2014 r., pismem znak MZ-PLR-460-20123-3/KWA/14 do AOTM wpłynęły materiały uzupełniające zdaniem wnioskodawcy zidentyfikowane braki. Agencja przeprowadziła ostateczną weryfikację wniosku w oparciu o treść załączonych do niego ww. analiz farmakoekonomicznych oraz ich uzupełnienie.

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 Gonapeptyl Daily (tryptorelina).

<http://www.aotm.gov.pl/>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologią lekową wcześniej ocenianą przez Agencję i stanowiącą potencjalny podstawowy komparator dla technologii wnioskowanej jest produkt leczniczy Zoladex (goserelina) – inny agonista gonadoliberyny

(GnRH), 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 środków publicznych.

Ponadto w styczniu 2014 r. pozytywnie ocenione zostały: Orgalutran (ganireliks) – lek z grupy antagonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę oraz Elonva (koryfolitropina alfa) i Puregon (folitropina beta) - produkty z grupy rekombinowanych gonadotropin rFSH.

Oдноśne stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacje Prezesa Agencji zostały zebrane w tabeli poniżej.

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

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

			<p>Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.”</p>
Elonva (koryfolitropina alfa)			
<p>Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja skojarzeniu z antagonistą GnRH, w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu</p>	<p>Stanowisko RP nr 12/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Stanowisko RP nr 13/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja skojarzeniu z antagonistą GnRH, w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacje kliniczne (PTG, PTMR, NICE) zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leków Elonva (koryfolitropina alfa we wskazaniu: kontrolowana stymulacja skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie techniki wspomaganego rozrodu).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie techniki wspomaganego rozrodu. Lek powinien być refundowany.</p> <p>Dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę. Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady, zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.</p>
Puregon (folitropina beta)			
<p>Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana</p>	<p>Stanowisko RP nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana</p>

<p>hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu</p>	<p>Stanowisko RP nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.</p>	<p>wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, [redacted] wskazanych w stymulacji jajczkowania u kobiet z brakiem owulacji, u których nie było pozytywnych efektów na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji jajczkowania poprzedzającej techniki rozrodu wspomaganego. Rada zwraca uwagę na duże obciążenia budżetu NFZ i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku w przypadku braku owulacji, i proponuje wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Dowodu naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.</p>	<p>hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, [redacted] <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Prezes Agencji, podziеляjąc zdanie Rady, zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.”</p>
--	--	--	--

<http://www.aotm.gov.pl/>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Epidemiologia

Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że 9% kobiet w wieku 20-44 lat na całym świecie jest niepłodna (ESHRE 2012). W Polsce obecnie odnotowuje się coraz większą liczbę par dotkniętych problemem bezpłodności - w programie lekowym dla Częstochowy na lata 2012-2014 liczbę takich par szacuje się na 1,2 – 1,3 mln. W obowiązującym ministerialnym programie zdrowotnym „Program - Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” mówi się o 1,35 – 1,5 mln bezpłodnych par. Szacuje się, że dla ok. 50% par leczących się z powodu niepłodności pomocą może być inna metoda niż technika „in vitro”.

Etiologia i patogeneza

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20–30% par współistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 45 r.ż. zaniknąć całkowicie (Radwan 2011). Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne (Kurzawa 2010). Ważną przyczyną niepłodności są też przebyte zakażenia (głównie *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoea*), które zalicza się do podstawowych przyczyn niepłodności mechanicznej. Nie bez znaczenia są też czynniki związane ze stylem życia takie jak palenie papierosów, spożywanie alkoholu, nadmierny stres,

otyłość. W ok. 15% przypadków nie udaje się ustalić czynnika ograniczającego płodność, co określa się mianem niepłodności idiopatycznej (Bączkowski 2012).

Klasyfikacja

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

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

Obraz kliniczny

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka.

Diagnostyka

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

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

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

Leczenie i cele leczenia

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

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

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

a) proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

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

b) zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro Fertilization*, IVF) – które cechuje najwyższa skuteczność spośród wszystkich metod;
- docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*, ICSI);

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

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*, COH), tj. indukcja jednoczesnego 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 ciąży. W COH wykorzystuje się następujące grupy leków:

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

Są one łączone w 3 schematach, stosowanych w zależności od wieku pacjentki, poziomu FSH i AMH w surowicy krwi oraz obrazu jajników w USG.

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

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

Schemat 2: Protokół krótki z GnRH-a

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

Schemat 3: Protokół krótki z antagonistą GnRH

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

Początkowo do stymulacji wykorzystywano jedynie gonadotropiny, ale wówczas około 20% stymulowanych cykli przed IVF było przerywanych z powodu przedwczesnego wyrzutu LH.¹ W większości klinik dąży się do minimalizacji przedwczesnego wyrzutu LH poprzez wykorzystanie zjawiska regulacji w dół przysadki. Aby to osiągnąć, w późnych latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku wprowadzono do schematów IVF analogi GnRH, które stały się standardowym elementem schematów stymulacji w większości ośrodków na świecie. Zastosowanie agonistów GnRH w celu zapobiegania przedwczesnemu wyrzutowi LH zmniejszyło częstość przerwania procedury do około 2%, a jednocześnie zwiększyło częstość ciąży przypadających na cykl IVF.

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

Odmienne są mechanizmy działania antagonistów GnRH - antagoniści dają natychmiastowy efekt w postaci konkurencyjnej blokady receptorów GnRH, mianowicie wiążą się kompetycyjnie z receptorami przysadki mózgowej i w krótkim czasie doprowadzają do desensybilizacji i zahamowania sekrecji oraz produkcji

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 analogów hormonów uwalniających gonadotropinę należą: **wnioskowana tryptorelina**, a także **goserelina**, **leuprorelina**, **buserelina** i **histrelina** (kod ATC: L02AE, Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę) oraz **nafarelina** i **gonadorelina** (kod ATC: H01CA, Hormony uwalniające gonadotropinę). W Polsce finansowane są jedynie **tryptorelina**, **goserelina** i **leuprorelina** (w ramach leczenia nowotworów złośliwych oraz we wskazaniu pozarejestacyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu, 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. Buserelina, 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 **ganireliks** i **cetroreliks**, 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, cetroreliksu i ganireliksu. Degareliks finansowany jest w Polsce w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego, jednak nie ma wskazań do stosowania u kobiet. Cetroreliks jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje zwiększenie liczby komórek jajowych i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, a ganireliks w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu lutenizującego (LH) u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Obecnie leki te nie są w Polsce refundowane (ganireliks uzyskał jednak pozytywną rekomendację Prezesa AOTM w ramach postępowania o objęcie refundacją we wskazaniu refundacyjnym zbieżnym ze wskazaniem rejestracyjnym, patrz powyżej rozdział 2.3 *Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych*).

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, pałace) lepsze wyniki mogą być oczekiwane po protokołach krótkim oraz krótkim z antagonistą (Radwan 2007).

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

- z cytrynianem klomifenu (CC) (możliwe łączenie z gonadotropinami) - pacjentka zaczyna przyjmować CC między 2 a 5 dniem cyklu. Doniesienia na temat skuteczności tego protokołu oraz ryzyka przedwczesnego piku LH nie są znane (Radwan 2007);

- ultra długi – stosowanie agonisty GnRH trwa znacznie dłużej niż w protokole długim, ale czas ten nie jest dokładnie określony. Ma zastosowanie głównie u pacjentek z zespołem jajników wielotorbielowatych (PCOS) (Kuczyński 2005);
- ultra krótki – zaprzestaje się podawania agonisty GnRH jeszcze przed osiągnięciem desensybilizacji przysadki (Radwan 2007).

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

Przebieg naturalny i rokowanie

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

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawkę po 1 ml, kod EAN: 5909990707553
Substancja czynna	tryptorelina
Droga podania	podskórnice lub domięśniowo
Mechanizm działania	<p>Tryptorelina (w postaci octanu) jest syntetycznym decapeptydem, analogiem naturalnego hormonu GnRH wydzielanego przez podwzgórze. Tryptorelina ma dłuższy okres działania niż naturalny GnRH i wykazuje dwufazowe działanie na poziomie podwzgórza.</p> <p>Po początkowym dużym i nagłym zwiększeniu aktywności LH i FSH (ang. flare-up), aktywność krążących LH i FSH zmniejsza się z powodu desensytyzacji receptorów GnRH w przysadce mózgowej, co w konsekwencji prowadzi do wyraźnego zmniejszenia czynności gonad. Dokładny czas działania produktu Gonapeptyl Daily nie został ustalony, ale supresja przysadki mózgowej utrzymuje się przez co najmniej 6 dób po zakończeniu podawania. Po zaprzestaniu podawania produktu Gonapeptyl Daily należy spodziewać się dalszego zmniejszenia się aktywności krążącego LH. Aktywność LH powraca do wartości wyjściowej po około 2 tygodniach.</p> <p>Wywołana przez Gonapeptyl Daily desensytyzacja przysadki mózgowej może zapobiegać nagłemu zwiększeniu aktywności LH a przez to także przedwczesnej owulacji i (lub) luteinizacji pęcherzyków. Przeprowadzenie desensytyzacji przysadki mózgowej za pomocą agonisty GnRH zmniejsza współczynnik anulowanych cykli i podnosi współczynnik ciąży w cyklach ART.</p>

[wniosek o objęcie refundacją, ChPL Gonapeptyl Daily]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1.i 2.: 14.05.2009 r.
Wnioskowane wskazanie	Dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie produktem Gonapeptyl Daily powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności. Produkt Gonapeptyl Daily przeznaczony jest do wstrzykiwań podskórnych jeden raz na dobę w okolicę dolnej ściany brzucha. Wskazane jest, aby po pierwszym podaniu produktu pacjentka pozostawała przez 30 minut pod nadzorem medycznym w celu upewnienia się, że wstrzyknięcie nie wywołało reakcji alergicznych lub pseudoalergicznych. Leczenie można rozpocząć we wczesnej fazie folikularnej (2. lub 3. dzień cyklu miesięczkowego) albo w połowie fazy lutealnej (21.-23. dzień cyklu miesięczkowego bądź 5-7 dni przed spodziewanym początkiem miesiączki). Kontrolowaną hiperstymulację jajników gonadotropinami należy rozpocząć około dwóch do czterech tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem Gonapeptyl Daily. Leczenie należy przerwać gdy odpowiednia liczba pęcherzyków osiągnie właściwą wielkość. Całkowity czas leczenia wynosi zwykle od 4 do 7 tygodni.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - nadwrażliwość na hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH) lub jakiegokolwiek inne analogi GnRH, - ciąża i okres karmienia piersią.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

[<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h609.htm>; ChPL Gonapeptyl Daily]

Status rejestracyjny w Stanach Zjednoczonych

Na dzień złożenia niniejszej AWA oceniany lek nie został zarejestrowany przez FDA w ocenianym wskazaniu.

[<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
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

Analizy Agencji przeprowadziły wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, stowarzyszeń i towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w dysensytyzacji przysadki mózgowej i zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART). Wyszukiwanie przeprowadzono bez narzucania ograniczeń czasowych i językowych.

Przeszukano następujące źródła danych:

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

W trakcie wyszukiwania odnaleziono pięć dokumentów (polski, europejski, brytyjski, francuski oraz amerykański) zawierających wytyczne kliniczne odnośnie kontrolowanej stymulacji jajników, spośród których bezpośrednio do problemu przedwczesnego wzrostu stężenia LH odnoszą się dwa (NICE 2013, Prescrire 2001). Większość rekomendacji podkreśla brak jednoznacznych dowodów naukowych na wyższość któregośkolwiek z protokołów stosowanych w stymulacji hiperowulacji, przy czym NICE (którego wytyczne

oparte są na bardziej aktualnych danych) zaleca na równi leczenie oparte na agonistach jak i antogonistach GnRH. Rekomendacje sugerują natomiast, że w przypadku stosowania schematów opartych na agonistach należy używać **długiego protokołu leczenia** (NICE 2013, Prescrire 2001). Rekomendacje polskie (PTG 2012) tym niemniej wskazują, że w grupie kobiet starszych,² z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu **protokołu krótkiego** z agonistą (lub protokołu z antagonistą) niż protokołu długiego. Ogólnie, 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).


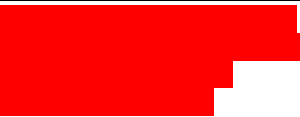
² Przeciwny wniosek wynika z jednego badania przywołanego w rekomendacji AHRQ 2008.

Tabela 5. Interwencje rekomendowane we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART)

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), 2012	<p>W stymulacji mnogiego jajczkowania stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> Protokół z agonistami GnRH: <ol style="list-style-type: none"> Protokół krótki (agonista podawany od 1. dnia cyklu, a gonadotropiny od 2. dnia); Protokół długi (agonista podawany od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włączane po miesiączce); Protokół z antagonistami GnRH (antagonista włączany 6. dnia cyklu stymulowanego gonadotropinami). <p>Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większą korzyść 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> <p>http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/wytyczne-dotyczace-diagnostyki-i-leczenia-nieplodnosci-polskiego-towarzystwa-ginekologicznego-i-polskiego-towarzystwa-medycyny-rozrodu-2012.pdf</p> <p>http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf</p>
Europa	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2008	<p>Rodzaj interwencji indukującej owulację jest wybierany zgodnie z etiologią zaburzeń:</p> <ol style="list-style-type: none"> Kobietom z niskim lub wysokim BMI powinno być najpierw zaoferowane poradnictwo w zakresie nawyków żywieniowych i stresu. Jest to również ważne dla osób cierpiących na zespół policystycznych jajników, u których może nastąpić wznowienie owulacji wraz z utratą wagi. CC (cytrynian klomifenu) pozostaje pierwszą linią leczenia i może być podawany do 12 miesięcy. Pacjenci powinni zostać poinformowani o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. U kobiet z cyklami bezowulacyjnymi z zespołem policystycznych jajników i BMI >25, które nie odpowiedziały na leczenie klomifenem w monoterapii, można dodatkowo zaoferować metforminę. Terapia gonadotropinami jest odpowiednia dla kobiet, u których nie uzyskano owulacji lub poczęcia za pomocą terapii antyestrogenowej (cytrynian klomifenu), lub z niewydolnością lub zaburzeniem podwzgórza. Dla tej ostatniej grupy odpowiednia jest również terapia pulsacyjna LHRH, która związana jest z mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej. Niemniej jednak, każdy ośrodek przeprowadzający indukcję jajczkowania przy użyciu gonadotropin powinien posiadać urządzenia do regularnego monitorowania ultradźwiękami i doświadczenie w monitorowaniu takich cykli. Kobietom z hiperprolaktynemią należy zaoferować leczenie agonistą dopaminy, takim jak bromokryptyna lub kabergolina po sprawdzeniu czynności tarczycy i uregulowaniu wszelkich anomalii. <p>http://www.eshre.eu/~media/emagic%20files/Guidelines/Position%20Papers/GCT%20in%20ART.pdf</p>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013	<ol style="list-style-type: none"> Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa - podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) powinno zostać zaoferowane pulsacyjne podawanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub gonadotropin z aktywnością hormonu luteinizującego, ze względu na ich skuteczność w indukcji owulacji. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka - głównie zespół policystycznych jajników) należy oferować leczenie cytrynianem klomifenu, metforminą lub ich kombinacją, biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane, łatwość i sposób stosowania, BMI kobiety oraz potrzebę monitorowania. W procesie zapobiegania przedwczesnemu wystąpieniu wzrostu poziomu hormonu luteinizującego w procedurze IVF należy

		<p>stosować zarówno schematy oparte na agonistach GnRH jak również antagonistach GnRH;</p> <p>4. Agoniści GnRH powinni być wykorzystywani w leczeniu kobiet o niskim ryzyku wystąpienia syndromu hiperstymulacji jajników.</p> <p>5. Stosując w trakcie procedury IVF schemat oparty na agonistach GnRH należy używać długiego protokołu leczenia.</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf</p>
Francja	Prescrire, 2001	<p>Jako jedyny sposób uniknięcia przedwczesnego wzrostu LH prowadzącego do owulacji wymienia się stosowanie analogów GnRH (tryptorelina, busarelina) 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 – cetroreliksu.</p>
USA	Agency for Healthcare Research and Quality, 2008	<p>Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych na wyższość któregośkolwiek z opartych na agonistach GnRH protokołów stymulacji superowulacji. Metaanaliza dostępnych badań RCT sugeruje wyższy odsetek ciąż oraz żywych urodzeń przy stosowaniu protokołów opartych na agonistach w porównaniu z protokołami opartymi na antagonistach GnRH, jednakowoż stosowanie antagonistów wiąże się z koniecznością stosowania niższej kumulacyjnej dawki gonadotropin oraz istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników. Nie wykazano wyższości żadnego z protokołów u osób ze słabym rokowaniem, ale protokół długi z agonistą okazał się skuteczniejszy od krótkiego w jednym badaniu u kobiet powyżej 40 r.ż.</p> <p>http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf</p>

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: desensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
 [zadeklarowano konflikt interesów]	„Dipherelina daily (ten preparat ma rejestrację do IVF) Dipferelina Depo 3,75, Dekapeptyl Depo 3,75”	„Ze względu na rejestrację wskazania większość 90% cykli w protokołach długim i krótkim. Formy depo będą stosowane u pacjentek z endometriozą, adenomiozą”.	„Ceny podobne”	„Nie wykazano różnic w wynikach w zależności od analogu”	„Nie ma rekomendacji co do wyboru preparatu analogu GnRH”
 [zadeklarowano konflikt interesów]	„Protokoły z analogami agonistycznymi GnRH (gonadotropiny i głównie tryptorelina, możliwe zastosowanie busareliny, leuproreliny, nafareliny i gosereliny) 70-80%. - ultradługi protokół stymulacji jajczkowania 1-5%, - długi protokół stymulacji jajczkowania 65-75%, - krótki protokół stymulacji jajczkowania 1-5%, - ultrakrótki protokół stymulacji jajczkowania 0-1%. Protokoły z analogami antagonistycznymi GnRH (gonadotropiny i cetorelix albo ganirelix) 20-30%.”	„Brak aktywnego leczenia. Inseminacja domaciczna. Kontrolowana stymulacja jajników z agonistą antagonistycznym GnRH”	„Brak”. „Analogi antagonistyczne GnRH jedynie zapobiegają przedwczesnemu zwiększeniu aktywności LH. Nie powodują desensybilizacji przysadki mózgowej co może mieć pozytywne znaczenie w określonych sytuacjach klinicznych”.	„Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym GnRH. Długi protokół stymulacji. Agonista agonistyczny powoduje równocześnie desensybilizację przysadki oraz zapobiega zwiększeniu aktywności LH”.	„Podawanie analogów agonistycznych GnRH w tzw. długich protokołach stymulacji jajczkowania”

Kontrolowana hiperstymulacja jajników

	Brak stymulacji jajczkowania 0-1%”				
--	------------------------------------	--	--	--	--

Poniżej zamieszczono przegląd interwencji refundowanych obecnie w Polsce w rozrodzie wspomaganym zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w rozrodzie wspomaganym zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Gonadotrophin um chorionicum	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	5000 j.m. 1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	5909990 713530	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	18,36	24,64	24,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹	30%	7,39
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	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ² Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
	Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	30 tabl.	5909991 076207	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	43,20	54,40	54,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ²	ryczałt	3,56
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	5909990 267422	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	11,58	14,7	8,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,33
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych										

Kontrolowana hiperstymulacja jajników

Progesteronu m	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blis. po 15 szt.)	5909990 569380	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ³ Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
-------------------	--	-------------------------------------	-------------------	--	-------	-------	-------	---	---------	------

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

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

³ Zarejestrowane wskazania: zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego progesteronu, wtórny brak miesiączki, zespół napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowe krwawienia z dróg rodnych, niewydolność ciała żółtego, cykle bezowulacyjne, wspomagająco w leczeniu niepłodności np. w zapłodnieniu in vitro i innych technikach wspomaganego rozrodu, poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogennego progesteronu, zapobieganie rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej) [ChPL Luteina: http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina_podj.pdf] [Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r.]

[http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_llr_23122013.pdf]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

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

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Kontrolowana hiperstymulacja jajników

[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]

formy daily. Przegląd Albuquerque 2013 potwierdza poprzedni wynik. W tym przypadku stwierdzono średnią różnicę między badanymi populacjami na poziomie **MD: 0,65 (95%CI: 0,46; 0,84)**. Autorzy przeglądu, w obliczu braku istotnie statystycznych różnic między porównywanymi interwencjami w pierwszorzędowych punktach końcowych zwracają uwagę na ekonomiczne skutki stosowania interwencji. W sytuacji, gdy długość terapii gonadotropinami oraz ich dawka zwiększa się w trakcie przyjmowania GnRHa w formie depot względem daily, należy zwrócić uwagę na potencjalne zwiększenie kosztów całkowitych terapii IVF w przypadku użycia leków w formie depot.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Celem zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych, dotyczących efektywności klinicznej rozważanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, Autorzy AK wnioskodawcy przeszukali następujące medyczne bazy danych:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE (via Ovid),
- *the Cochrane Library*,

oraz medyczne serwisy internetowe, m.in. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) oraz American Society for Reproductive Medicine (ASRM), by odnaleźć doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.

W celu identyfikacji badań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, wyszukiwanie w wymienionych wyżej źródłach zostało poszerzone o bazy danych najważniejszych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych, w tym:

- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wtórnych, a także rejestru badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

Strategia wyszukiwania wnioskodawcy została zaprojektowana iteracyjnie przez dwóch niezależnie od siebie pracujących analityków. Zaimplementowana strategia dla badań pierwotnych zawiera hasła dotyczące problemu zdrowotnego, interwencji wnioskowanej oraz komparatora, natomiast wyszukiwanie badań wtórnych przeprowadzono w oparciu o hasła związane z problemem zdrowotnym oraz interwencją, bez zawężania go względem technologii komparatywnej. W obydwu przypadkach nie stosowano ograniczeń związanych z punktami końcowymi. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielski, niemieckim oraz francuskim. Ze względu na dużą liczbę wyników wyszukiwania, w bazach EMBASE oraz PubMed wykorzystano automatyczne filtry, zawężające rekordy do badań na ludziach w postaci badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz. W strategii uwzględniono indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*). Wg oceny Agencji wykorzystana strategia zawiera dostatecznie dobrze określone słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji, połączone prawidłowymi operatorami logicznymi Boole'a.

Selekcja wyników przeprowadzonego wyszukiwania przeprowadzona była również przez dwóch badaczy, a stopień zgodności między nimi wyniósł 98%. Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przedział czasowy przeprowadzonego wyszukiwania nie był ograniczony, uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania. Ostatnie wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono 07.11.2013 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizujące, oparte na strategii wnioskodawcy. Agencja zidentyfikowała jedno dodatkowe badanie wtórne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowane po dacie złożenia wniosku (wyszukiwanie przeprowadzono 04.02.2014 r.). Badanie omówiono w Rozdz. 3.2. *Opublikowane przeglądy systematyczne*. Od momentu ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy nie pojawiły się dodatkowe badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do analizy.

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	Pacjentki poddane desensytyzacji przysadki mózgowej, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego.	Nie określono	Charakterystyka populacji kwalifikującej się do włączenia do przeglądu jest zgodna z ChPL produktu leczniczego Gonapeptyl Daily.
Interwencja	Stosowanie produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina w dawce 0,1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań o standardowym uwalnianiu).	Nie określono	Interwencja zdefiniowana prawidłowo.
Komparatory*		Nie określono	
Punkty końcowe	Efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: odsetkiem ciąż trwających, odsetkiem ciąż klinicznych, odsetkiem żywych urodzeń) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, takich jak m.in.: zespół hiperstymulacji jajników, poronienia (utrata ciąży), rozwój ciąży pozamacicznej, reakcje w miejscu iniekcji, wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych).	Nie określono	Wnioskodawca ograniczył się do zestawienia wybranych twardych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, pomijając przy tym kluczowe w ocenie punkty surogatowe, takie jak liczba uzyskanych oocytów, czy poziomu LH, będących bezpośrednią miarą skuteczności działania analogów GnRH.

Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).	Nie określono	-
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim, francuskim, niemieckim, polskim. Badania kliniczne z udziałem ludzi.	Nie określono	-

*

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

Tabela 11

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • [Redacted] • [Redacted] • [Redacted] 	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
--	------------	------------	------------	--

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dowody naukowe włączone do AK wnioskodawcy wyselekcjonowane i przeanalizowane zostały w oparciu o wytyczne AOTM. Zgodnie z nimi, włączone do analizy randomizowane badania kliniczne oceniono wg skali Jadad oraz GRADE. Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oceniano natomiast w skali NOS. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny.

Selekcja badań i ekstrakcja danych prowadzone były niezależnie przez dwóch badaczy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej wg wnioskodawcy:

[Redacted text block]

Uwagi Analityków AOTM do jakości badań uwzględnionych w AK wnioskodawcy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted content]

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

Komentarz Analityków AOTM:

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Gonapeptyl Daily

Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Gonapeptyl Daily zalicza się ból głowy, ból brzucha, nudności, krwawienia z pochwy oraz odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) obserwuje się zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zawroty głowy, uderzenia gorąca, wzdęcia brzucha, wymioty, ból pleców, poronienie, ból w obrębie miednicy, zespół hiperstymulacji jajników, bolesne miesiączkowanie, torbiele jajników, ból w miejscu wstrzyknięcia i (lub) reakcję w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia i objawy grypopodobne. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) można zaobserwować zmiany nastroju i depresję.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów i ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanego leku.

Na stronie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb zidentyfikowano informację, że podawanie tryptoreliny, busareliny i leuproreliny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złuszczenia głowy kości udowej (ang. epiphysiolysis). Inne zaobserwowane działania niepożądane to: skłonność do poirytowania, bezsenność, uderzenia gorąca, brak miesiączki, zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

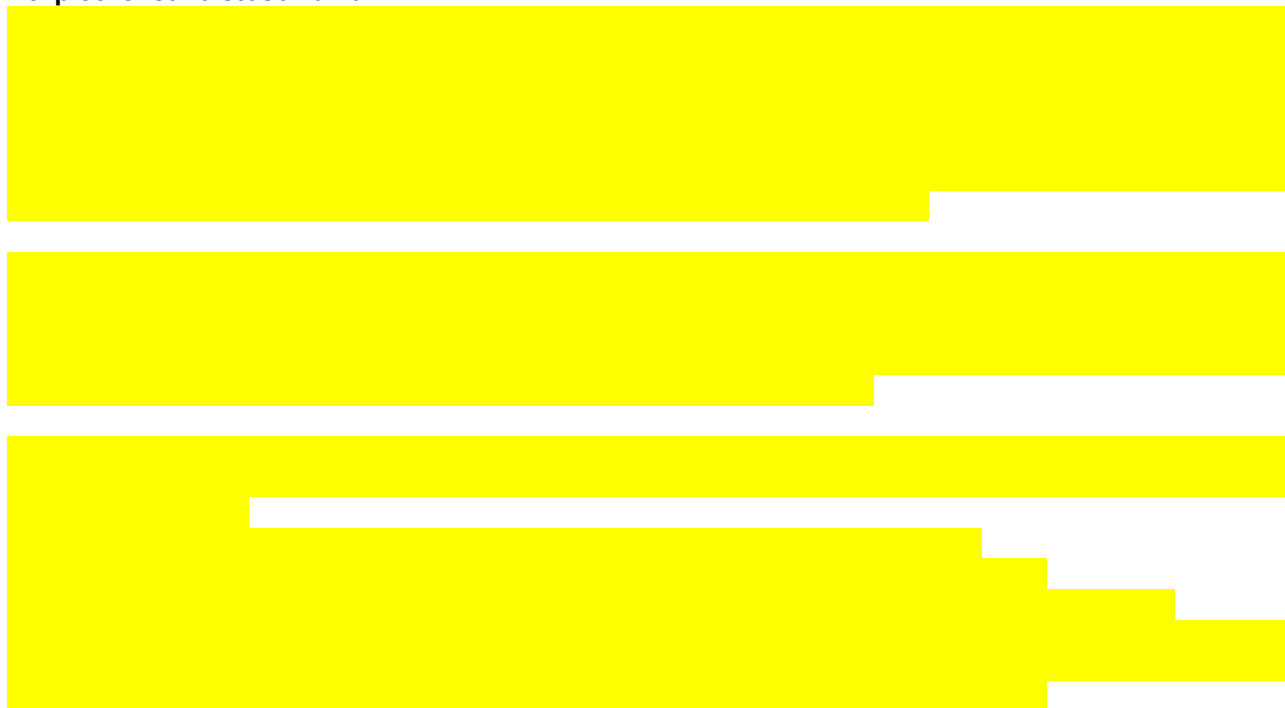
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Bezpieczeństwo stosowania



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanej technologii medycznej.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (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

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje pacjentki poddawane desensytyzacji przysadki mózgowej w celu zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego w ramach technik wspomaganego rozrodu.

Technika analityczna

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Gonapeptyl Daily (tryptorelina) w dobowej dawce 0,1 mg. Rozpatrywano dwa warianty podawania tryptoreliny – w ramach protokołu oraz w ramach protokołu długiego

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy odpowiada jednemu cyklowi stymulacji superowulacji

Dyskontowanie

Ze względu na charakter analizy nie przeprowadzono dyskontowania.

Koszty

W celu identyfikacji kosztów wykorzystano przede wszystkim informacje uzyskane w wyniku przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych. Uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie medyczne

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kategoria dostępności i odpłatność

Lek dostępny w aptece na receptę [Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

5 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komentarz analityka AOTM

[Redacted text block]



Analiza wrażliwości



Zestawienie parametrów analizy

W poniższej tabeli przedstawiono wartości poszczególnych parametrów przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy wraz z zakresami zmienności wykorzystanymi w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 21. Parametry przyjęte w ramach AE wnioskodawcy

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

Model

W ramach AE wnioskodawcy nie modelowano wpływu uwzględnionych interwencji na efekty zdrowotne. Do analizy dołączono arkusz kalkulacyjny w formacie Excel, w którym przeprowadzono wszystkie obliczenia służące oszacowaniu kosztów stosowania poszczególnych interwencji [Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:





4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. 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 / ?	Według analityków AOTM preparat Gonapeptyl Daily powinien być również porównany z pozostałymi analogami GnRH (zarówno agonistami jak i antagonistami). Zasadnym byłoby uwzględnienie preparatu Orgalutran (ganireliks), który w styczniu 2014 roku otrzymał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTM.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
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)?	TAK	Horyzont analizy nie jest dożywotni, ale ze względu na rozpatrywaną interwencję wydaje się być prawidłowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto. W analizie nie uwzględniono kosztów nieróżnicujących, niemających wpływu na wynik analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Nie było możliwości zweryfikowania wyników badania ankietowego, na których oparto wiele założeń niniejszej analizy, ponieważ wnioskodawca nie przekazał załącznika do APD zawierającego rzeczoną ankietę.

* - 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 AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

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

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

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy, należy mieć na uwadze przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy założenia, przede wszystkim:

[Redacted text block]

Wyniki analizy wnioskodawcy uwzględniające stosowanie preparatu Gonapeptyl Daily w ramach protokołu krótkiego [Redacted text]

[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 text block]

Wyniki analizy wnioskodawcy uwzględniające stosowanie preparatu Gonapeptyl Daily w ramach protokołu długiego [Redacted text]

[Redacted text block]

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

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, ponieważ we wnioskowanym wskazaniu brak aktualnie refundowanych produktów leczniczych.

W niniejszej AWA nie podano wartości ilorazu kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów ją stosujących, wyrażonych jako lata życia skorygowane o jakość (CUR) dla wnioskowanej i opcjonalnej technologii, pomimo, że w AE wnioskodawcy je przedstawiono, ponieważ zgodnie z rozporządzeniem ws wymagań minimalnych współczynniki CUR określa się, w sytuacji gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu krótkiego

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W wyniku jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę można stwierdzić wysoką stabilność wnioskowania z analizy. Zmiana żadnego z parametrów testowanych (patrz tabela 21) w ramach analizy wrażliwości nie wpłynęła na wnioskowanie z analizy, w związku z czym można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej za wiarygodne.

Na podstawie wyników przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości maksymalny zakres zmienności różnicy w koszcie produktu Gonapeptyl Daily

W niniejszej Analizie Weryfikacyjnej Agencji nie przedstawiono wnioskowania na podstawie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości ponieważ:

- – nie jest parametrem niepewnym, jest on precyzyjnie określony przez ustawę o refundacji
- zgodnie z rozporządzeniem ws wymagań minimalnych współczynniki CUR określa się, w sytuacji gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji., w rozpatrywanym przypadku okoliczności te nie zachodzą.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyniki na podstawie obliczeń własnych analityków Agencji

[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 text block]

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

[redacted]

Wyniki analizy progowej na podstawie obliczeń własnych Agencji:

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu krótkiego [redacted]

[redacted]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego [redacted]

[redacted]

[redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (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]

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Gonapeptyl Daily (tryptorelina) w dobowej dawce 0,1 mg. Rozpatrywano dwa warianty podawania tryptoreliny – w ramach protokołu [redacted] oraz w ramach protokołu długiego [redacted]

Populacja docelowa obejmowała pacjentki poddawane desensytyzacji przysadki mózgowej w celu zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego w ramach technik wspomaganego rozrodu. [redacted]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent), horyzont czasowy odpowiadał jednemu cyklowi stymulacji superowulacji [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie medyczne [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na charakter analizy nie przeprowadzono dyskontowania.

Wnioskodawca przyjął założenie, że produkt leczniczy Gonapeptyl Daily ma być dostępny w aptece na receptę [REDACTED]

[REDACTED]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, ponieważ we wnioskowanym wskazaniu brak aktualnie refundowanych produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego.

Wyniki:

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy założenia, przede wszystkim:

Wyniki analizy progowej wnioskodawcy:

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu krótkiego [REDACTED]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego [REDACTED]

Wyniki na podstawie obliczeń własnych Agencji:

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy progowej na podstawie obliczeń własnych Agencji:

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu krótkiego

[Redacted]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego

[Redacted]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza wpływu na budżet została wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla płatnika publicznego w związku z refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART).

Populacja

Według autorów BIA wnioskodawcy populację docelową stanowią pacjentki poddawane desensytyzacji przysadki mózgowej w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies* - ART).

Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na szacunkach Ministerstwa Zdrowia przeprowadzonych na potrzeby wdrożenia „Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”.

[Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

Należy mieć na uwadze, że poniższa analiza uwzględnia jedynie pacjentki, które stosują techniki zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro*). Pominięto oszacowanie populacji, która mogłaby stosować produkt leczniczy Gonapeptyl Daily w pozostałych technikach rozrodu wspomaganego, m. in. w inseminacji domacicznej. Autorzy BIA wnioskodawcy następująco uzasadniają takie podejście: „Bazując na wynikach badania ankietowego autorzy analiz zwrócili uwagę, iż w związku z udostępnieniem niepłodnym parom finansowanej ze środków publicznych najsukuteczniejszej metody leczenia niepłodności (zapłodnienie pozaustrojowe) wykorzystanie prostych technik rozrodu wspomaganego (istotnie mniej skutecznych) będzie

znikome. Ponadto zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego podstawowym lekiem stosowanym w hiperstymulacji jajników przed inseminacją domaciczną jest cytrynian klomifenu.”

Interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Gonapeptyl Daily (tryptorelina) w dobowej dawce 0,1 mg. Ilość podań na jeden cykl stymulacji przyjęto na poziomie

Komparator

Perspektywa

Komentarz analityka AOTM:

Horyzont czasowy

Rozpatrywane scenariusze

Komentarz analityka AOTM:

Koszty

[Redacted]

[Redacted]

Warianty skrajne

W ramach analizy wariantów skrajnych uwzględniono następujące możliwości:

Wariant minimalny -

[Redacted]

Wariant maksymalny -

[Redacted]

Kategoria dostępności i odpłatność

Lek dostępny w aptece na receptę

[Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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	Należy mieć na uwadze, że poniższa analiza uwzględnia jedynie pacjentki, które stosują techniki zapłodnienia pozaustrojowego (<i>in vitro</i>). Pominięto oszacowanie populacji, która mogłaby stosować produkt leczniczy Gonapeptyl Daily w pozostałych technikach rozrodu wspomaganego, m. in. w inseminacji domacicznej.
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?	TAK	

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 danych uniemożliwia weryfikację.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Nie było możliwości zweryfikowania wyników badania ankietowego, na których oparto wiele założeń niniejszej analizy, ponieważ wnioskodawca nie przekazał załącznika do APD zawierającego rzeczoną ankietę.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego

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

[redacted]

Wyniki analizy wnioskodawcy uwzględniają cenę produktu leczniczego Gonapeptyl Daily [redacted]

W podrozdziale „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono kalkulacje [redacted]

[redacted]

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

[redacted]

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

[Redacted]

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

[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

Poniżej przedstawiono obliczenia własne analityków Agencji

[Redacted]

[Redacted]

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

Należy mieć na uwadze fakt, że w związku ze zmianą

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia

Należy mieć na uwadze fakt, że w związku z

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet została wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla płatnika publicznego w związku z refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganych rozrodu (ART).

Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na szacunkach Ministerstwa Zdrowia przeprowadzonych na potrzeby wdrożenia „Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”.

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Gonapeptyl Daily (tryptorelina) w dobowej dawce 0,1 mg. Ilość podań na jeden cykl stymulacji przyjęto na poziomie 21 iniekcji.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

[Redacted text block]

Produkt leczniczy Gonapeptyl Daily ma być dostępny w aptece na receptę.

[Redacted text block]

Wyniki:

Wyniki analizy wnioskodawcy:

[Redacted text block]

Obliczenia własne Agencji:

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

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

--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART) w bazach bibliograficznych, serwisach internetowych organizacji i towarzystw naukowych oraz na stronach internetowych innych agencji HTA i instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych:

- Guidelines International Network
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania
- Australian Government, National Health and Medical Research Council, Australia
- Prescrire, Francja
- Belgian Health Care Knowledge Centre, Belgia
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Szkocja

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

Wyszukanie przeprowadzono bez narzucania ograniczeń czasowych i językowych.

9.1. Rekomendacje kliniczne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się wprost do stosowania produktu Gonapeptyl Daily w rozpatrywanym wskazaniu. Jedynie rekomendacja Prescrire z 2001 r. wymienia ogólnie tryptorelinę jako jeden z analogów GnRH, które mogą być stosowane w stymulacji superowulacji celem uniknięcia przedwczesnego wzrostu stężenia LH.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania produktu Gonapeptyl Daily w rozpatrywanym wskazaniu. Produkt ten został zarekomendowany do finansowania przez HAS, SMC oraz GMMMG, ale we wskazaniach innych niż wnioskowane.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji


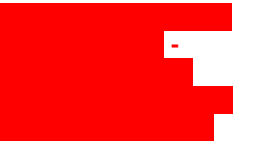
Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych bądź refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Gonapeptyl Daily we wnioskowanym wskazaniu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

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


11. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 39. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu

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
 [zadeklarowano konflikt interesów]	„Gonapeptyl Daily powinien być finansowany ze środków publicznych”	„Nie znajduję powodów”	„Gonapeptyl Daily jest stosowany w protokole długim lub krótkim z agonistą GnRH. Protokół długi jest najczęściej stosowanym protokołem w programach IVF i w grupie z prawidłową rezerwą jajnikową przynosi najlepsze wyniki. W protokole długim Gonapeptyl Daily oprócz desensybilizacji synchronizuje rozwój pęcherzyków. Jest to zasadnicza różnica w porównaniu do antagonistów. W dawce pojedynczej może być stosowany do wywołania piku owulacyjnego w cyklach z antagonistą GnRH”
 [zadeklarowano konflikt interesów]	„Tryptorelina (0,1) jest krótkodziałającym analogiem agonistycznym GnRH, który może być stosowany w tzw. długich protokołach stymulacji jajczkowania. Istnieje grupa pacjentów u której zastosowanie tzw. długich protokołów stymulacji jajczkowania, może dawać większe korzyści niż stosowanie innych protokołów stymulacji jajczkowania. Codzienne podawanie leku, powoduje, że desensybilizacja przysadki jest umiarkowana, dlatego zużycie gonadotropin jest niższe niż w tych samych protokołach z zastosowaniem preparatów depot”.	„Istnieją inne schematy (tzw. protokoły) podawania leków w ramach stymulacji jajczkowania, w których nie stosuje się analogów agonistycznych, a analogi antagonistyczne, które zapewniają co najmniej równą skuteczność terapeutyczną, są efektywnie tańsze, wygodniejsze dla pacjenta, a ich stosowanie łączy się z większym bezpieczeństwem (tzn. mniejszym ryzykiem występowania powikłań stymulacji jajczkowania). Wnioski te jednak formułowane są w badaniach naukowych, porównujących całe populacje pacjentów poddawanych stymulacji jajczkowania do zapłodnienia pozaustrojowego, bez uwzględnienia konieczności indywidualizacji terapii (określonych subpopulacji pacjentów i sytuacji klinicznych)”.	„Jestem zwolennikiem finansowania tryptoreliny 0,1 ze środków publicznych w długich protokołach kontrolowanej stymulacji jajczkowania w celu desensybilizacji przysadki mózgowej i zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet w ramach technik wspomaganego rozrodu”.
„Finansowanie ze środków publicznych powinna podlegać procedura zapłodnienia pozaustrojowego – jej część biotechnologiczna i kliniczna, łącznie ze stymulacją jajczkowania. Innymi słowy, argumenty za finansowaniem stymulacji jajczkowania do zapłodnienia pozaustrojowego (w tym z użyciem ww. leku) są takie same jak te, które uzasadniają finansowanie ze środków publicznych leczenia niepłodności tą metodą. Wymieniony lek może być stosowany w różnych protokołach stymulacji jajczkowania przed zapłodnieniem pozaustrojowym w celu pobudzenia wzrostu i dojrzewania kilku pęcherzyków jajnikowych, co daje możliwość pobrania i zapłodnienia kilku komórek jajowych.			

Należy jednak wziąć pod uwagę, że protokoły stymulacji jajczkowania różnią się w zakresie skuteczności, kosztów i bezpieczeństwa”.

Tabela 40. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Stowarzyszenie - 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
	„Pacjenci opiniują lek pozytywnie, zwracając uwagę na łatwość aplikacji. Konsultując lek na otwartym portalu pacjenckim skupiającym w chwili obecnej ponad 83 tys. użytkowników będących osobami nieplodnymi, nie uzyskaliśmy ani jednej informacji zwrotnej nt. skutków ubocznych preparatu”.	„Brak argumentów przeciwko”.	„W ocenie organizacji pacjenckiej preparat Gonapeptyl Daily powinien być finansowany ze środków publicznych. Od lipca 2013 r. , tj. od daty uruchomienia Narodowego Programu Leczenia Nieplodności, otrzymujemy od pacjentów informacje, iż dla części osób nieplodnych skorzystanie z programu refundacyjnego jest nadal poza zasięgiem z uwagi na koszty ponoszone właśnie na część farmakologiczną, które pacjent musi opłacić samodzielnie”.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (triptorelinum), roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawkę po 1 ml, kod EAN: 5909990707553, we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART), wpłynął do AOTM dnia 13 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20123-1/KWA/13 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

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 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.

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. 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.

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. Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne.

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- a) bezwzględna, występująca w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- b) 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.

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

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych. 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. 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.).

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Brak danych

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, ponieważ we wnioskowanym wskazaniu brak aktualnie refundowanych produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy założenia, przede wszystkim:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy progowej wnioskodawcy:

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu krótkiego [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki na podstawie obliczeń własnych Agencji:

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy progowej na podstawie obliczeń własnych Agencji:

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu krótkiego

[Redacted]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wnioskodawcy:

[Redacted]

Obliczenia własne Agencji:

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się wprost do stosowania produktu Gonapeptyl Daily w rozpatrywanym wskazaniu. Jedynie rekomendacja Prescrire z 2001 r. wymienia ogólnie tryptorelinę jako jeden z analogów GnRH, które mogą być stosowane w stymulacji superowulacji celem uniknięcia przedwczesnego wzrostu stężenia LH.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania produktu Gonapeptyl Daily w rozpatrywanym wskazaniu. Produkt ten został zarekomendowany do finansowania przez HAS, SMC oraz GMMMG, ale we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono ogólnie pięć dokumentów (polski, europejski, brytyjski, francuski oraz amerykański) zawierających wytyczne kliniczne odnośnie **kontrolowanej stymulacji jajników**, spośród których bezpośrednio do problemu przedwczesnego wzrostu stężenia LH odnoszą się dwa (NICE 2013, Prescrire 2001). Większość rekomendacji podkreśla brak jednoznacznych dowodów naukowych na wyższość któregośkolwiek z protokołów stosowanych w stymulacji hiperowulacji, przy czym NICE (którego wytyczne oparte są na bardziej aktualnych danych) zaleca na równi leczenie oparte na agonistach jak i antogonistach GnRH. Rekomendacje sugerują natomiast, że w przypadku stosowania schematów opartych na agonistach należy używać **długiego protokołu leczenia** (NICE 2013, Prescrire 2001). Rekomendacje polskie (PTG 2012) tym niemniej wskazują, że w grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu **protokołu krótkiego** z agonistą (lub protokołu z antagonistą) niż protokołu długiego. Ogólnie, 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).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

13. Źródła

Piśmiennictwo

- [redacted]
- [redacted]
- Bączkowski 2012** Bączkowski T., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, Przewodnik Lekarza 2012;1: 154-158
- Bieber 2009** Bieber E., Sanfilippo J.S., Horowitz I.R., Ginekologia kliniczna (wydanie polskie pod redakcją Romualda Dębskiego), Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009
- [redacted]
- ESHRE 2008** Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction – An ESHRE position paper, European Society of Human Reproduction and Embryology, June 2008
- ESHRE 2013** European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- 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]
- 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>
- [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
- 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, *Ginekol Pol.* 2012, 83, 149-154
- Radwan 2011** Radwan J., Niepłodność i rozród wspomagany. Termedia 2011. 47-65, 185-192, *Ginekol Pol.* Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót, 2012, 83, 149-154
- [redacted]
- URPL 2013** Obwieszczenie Prezesa Urzędu 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://dzienn.kmz.mz.gov.pl/DJUM_MZ/2013/15/akt.pdf [dostęp: 10.02.2014 r.]
- [redacted]
- [redacted]
- WHO 2013** <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/index.html> [dostęp: 05.02.2014]

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego, Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART), [REDACTED]

Zał. 2. Gonapeptyl® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza kliniczna, Przegląd systematyczny badań, [REDACTED]

Zał. 3. 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, [REDACTED]

Zał. 4. Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED]

Zał. 5. Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED]