



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę
(leuprorelina, goserelina, tryptorelina) w profilaktyce
niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych
cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu
powikłań narządowych w przebiegu chorób
autoimmunologicznych**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny
zasadności finansowania ze środków publicznych leków we
wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Opracowanie nr: OT.434.19.2016

Data ukończenia: 5 maja 2016 r.

Wykaz skrótów

AC	adriamycyna + cyklofosfamid
ACR	American College of Rheumatology
AMH	hormon antymullerowski
ANCA	przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów (ang. antineutrophil cytoplasmatic antibodies)
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AWMSG	Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. All Wales Medicines Strategy Group)
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology
BSR	British Society for Rheumatology
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CFAS	Canadian Fertility & Andrology Society
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMF	metotreksat, fluorouracil, cyklofosfamid
CPT	terapia pulsacyjna cyklofosfamidem (ang. Pulsatile Cyclophosphamide Courses)
CTX	cyklofosfamid
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAC	fluorouracil + doksorubicyna + cyklofosfamid
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FSH	folitropina
GnRH	hormon uwalniający gonadotropiny (ang. Gonadotropin-Releasing Hormone)
GnRH-a	agoniści gonadotropiny
HAS	Haute Autorité de Santé
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LH	lutropina
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. Luteinizing Hormone–Releasing Hormone)
MCTD	mieszana choroba tkanki łącznej (ang. Mixed Connective Tissue Disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OHSS	zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hiperstimulation Syndrome)
PCRM	Pacific Centre for Reproductive Medicine
POF	przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników (ang. Premature Ovarian Failure)
POI	pierwotna niewydolność jajników (ang. Primary Ovarian Insufficiency)
SLE	toczeń rumieniowaty (ang. Systemic Lupus Erythematosus)

SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. Scottish Medicines Consortium)
SSc	twardzina układowa (ang. Systemic Sclerosis)
TAC	docetaksel + doksorubicyna + cyklofosfamid
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1. Oceniane interwencje.....	9
2.1.1. Oceniane interwencje.....	9
2.1.1.1. Leuprorelina.....	9
2.1.1.2. Goserelina.....	10
2.1.1.3. Tryptorelina.....	10
2.1.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą.....	12
2.1.2. Liczebność populacji.....	12
3. Opinie ekspertów	12
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	13
4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	13
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
5. Wskazanie dowodów naukowych	17
5.1. Analiza kliniczna.....	17
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	17
5.1.2. Wyniki.....	17
5.1.3. Bezpieczeństwo stosowania.....	24
Leuprorelina.....	24
Goserelina.....	25
Tryptorelina.....	27
5.1.4. Podsumowanie.....	28
5.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	28
6. Podsumowanie	31
6.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	31
7. Załączniki	33
7.1. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych.....	33
7.2. Piśmiennictwo.....	37

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)	2016-04-22
i znak pisma zlecającego	PLA.4604.102.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (leuprorelina, goserelina, triptorelina)

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Substancja	Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zest. (tacki)	5909990075751
	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	5909990634057
	Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	1 zest. (tacki)	5909990075768
	Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg	1 szt. (impl.)	5909990836246
	Leuprostin, implant podskórny, 5 mg	1 szt. (impl.)	5909990836277
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 zest.	5909990418015
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	5909990686117
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	5909990082315
	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 amp.-strz.	5909990783212
Triptorelinum	Decapeptyl Depot, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest. (1 amp. strz. proszku + 1 amp. sztrz. rozpuszczalnika)	5909990366118
	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml +	5909990894413

	sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 strz. + 2 igły	
	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	5909990486915
	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml	7 amp.-strz.a 1 ml	5909990707553

Zródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

profilaktyka niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń)

2. Problem decyzyjny

Dnia 22 kwietnia 2016 r. pismem z dnia 18 kwietnia 2016 r., znak PLA.4604.102.2016.1.ISU, AOTMiT otrzymała z Ministerstwa Zdrowia zlecenie dotyczące oceny skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania oraz relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (leuprorelina, goserelina, tryptorelina) we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL: profilaktyka niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń) w celu przygotowania w tym zakresie opinii Rady Przejrzystości i opinii Prezesa Agencji.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

2.1. 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 razy w tygodniu) przez ponad 12 miesięcy bez stosowania antykoncepcji. 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.

Źródło: Radwan 2011

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. 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.

Źródło: Bączkowski 2012, Radwan 2011

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.

Obraz kliniczny

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka.

Zaburzenia hormonalne u kobiet w okresie rozrodczym i ich wpływ na płodność

Głównym klinicznym objawem zaburzeń hormonalnych w cyklu jest brak krwawień miesięcznych lub zaburzenia ich rytmu. Jedną z siedmiu grup przyczyn zaburzeń miesiączkowania zgodnie z klasyfikacją przyjętą przez ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 1976 r. jest niewydolność jajników.

Przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników

Przyczyny przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników (ang. *Premature Ovary Failure* – POF) upatruje się w wyczerpaniu się zmniejszonej z nieznanych (genetycznych?) powodów puli pęcherzyków jajnikowych, immunologicznym uszkodzeniu jajnika **na tle chorób autoimmunologicznych**, zmianach genetycznych

predysponujących do wygaśnięcia funkcji jajnika. Tło genetyczne zostało stosunkowo dobrze poznane w rodzinnej formie występowania przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajnika i związane jest z premutacją genu FOXL2. Specyficzną formą zespołu jest oporność jajnika na gonadotropiny i wtedy mimo obecności pęcherzyków w jajniku nie reagują one na gonadotropiny.

Źródło: Radwan 2011

Nieplodność po leczeniu cytostatykami

Wzrasta liczba pacjentek, które leczą się cytostatykami w okresie rozrodczym i które później mają problemy z płodnością. Poważnym problemem jest ryzyko bezpłodności po leczeniu, ponieważ u większości młodych pacjentek stosuje się chemioterapię uzupełniającą, która może trwale uszkodzić gonady. Ryzyko niepłodności zależy od wieku pacjentki, rodzaju zastosowanych leków i ich łącznej dawki.

Po leczeniu uzupełniającym raka piersi według, do niedawna najczęściej stosowanego, schematu CMF (metotreksat, fluorouracil, **cyklofosfamid**) ryzyko braku miesiączek wynosi 80-95% u kobiet po 40 roku życia i 30-40% u młodszych pacjentek. Stosowane w leczeniu uzupełniającym schematy zawierające antracykliny są mniej toksyczne dla gonad. Prawdopodobnie wiąże się to z niższą dawką kumulacyjną cyklofosfamidu. Popularny schemat AC (adriamycyna + cyklofosfamid; 4 kursy) powoduje zaburzenia miesiączkowania u 50-60% pacjentek w wieku poniżej 40 lat i u 10-15% młodszych. W niektórych badaniach nie stwierdzano zaburzeń miesiączkowania u żadnej chorej, która w momencie leczenia schematami zawierającymi antracykliny miała mniej niż 30 lat. Istnieje niewiele doniesień dotyczących toksyczności nowej grupy leków - taksanów. Wydaje się, że dołączenie tych leków do schematu AC nie zwiększa ryzyka bezpłodności. W jednym z badań porównujących schemat FAC (fluorouracil + doksorubicyna + cyklofosfamid) ze schematem TAC (docetaksel + doksorubicyna + cyklofosfamid) miesiączki nie miało 52,4% pacjentek leczonych według schematu FAC i 61,7% według TAC. Część niemiesiączkujących kobiet po pewnym czasie zaczęła normalnie miesiączkować. Powrót miesiączek obserwuje się u około 10% pacjentek w wieku powyżej 40 lat i u 20-50% młodszych.

W celu ochrony funkcji jajników proponuje się, aby podczas chemioterapii stosować analogi GnRH.

Źródło: Litwiniuk 2007

Stosowanie cyklofosfamidu w leczeniu chorób autoimmunologicznych

Stosowanie cyklofosfamidu oraz innych leków alkilujących w leczeniu ciężkich objawów chorób autoimmunologicznych, w tym toczenia rumieniowatego (SLE), zapalenia naczyń i twardziny skóry, wiąże się z pojawieniem pierwotnej niewydolności jajników (POF), która u dużego odsetka pacjentów doprowadza do nieodwracalnego zatrzymania cyklu miesiączkowego i bezpłodności.

Ryzyko wystąpienia POF jest związane ze skumulowaną dawką cyklofosfamidu oraz wiekiem kobiety w okresie ekspozycji.

Źródło: Marder 2012

Cyklofosfamid jest uznawany za skuteczną terapię w przypadku leczenia zagrażających życiu chorób reumatycznych. Terapia pulsacyjna cyklofosfamidem (CPT) jest standardowym leczeniem pacjentów z toczeniem z zapaleniem nerek (lupus nephritis), mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD), twardziną układową (SSc), zespołami zapalenia naczyń (ziarniniak Wegenera, guzkowe zapalenie tętnic).

Jednak, pomimo tego, że terapia CPT może zwiększyć przeżywalność i zmniejszyć uszkodzenia narządów wewnętrznych u pacjentów z chorobami tkanki łącznej, może także doprowadzić do niedopuszczalnie wysokiej częstości występowania przedwczesnej niewydolności jajników (POF).

GnRH-a mogą ewentualnie pełnić funkcję ochroną przeciwko gonadotoksyczności chemioterapii albo przez zahamowanie czynności jajników lub/i zmniejszenie perfuzji jajników.

Źródło: Blumenfeld 2011

Częstość występowania POF zarówno w populacji pacjentów z chorobami reumatycznymi jak i nowotworowymi leczonych cyklofosfamidem waha się w zakresie od 12% do 83%, w zależności od czynników takich jak: indywidualne cechy pacjentów oraz sposób podawania leku. Zarówno wiek w chwili rozpoczęcia leczenia, jak i skumulowana dawka cyklofosfamidu są silnymi predyktorami POF.

Źródło: Somers 2005

2.1. Oceniane interwencje

2.1.1. Oceniane interwencje

2.1.1.1. Leuprorelina

Charakterystykę produktów leczniczych zawierających leuprorelinę na podstawie ChPL Lucrin Depot 3,75 mg przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z Charakterystykami dla wszystkich dawek produktów leczniczych Eligard i Leuprostin są one „przeciwwskazany u kobiet i dzieci” (leki zarejestrowane wyłącznie w leczeniu raka gruczołu krokowego), w związku z czym w niniejszym opracowaniu zostaną one pominięte.

Różnice pomiędzy ChPL Lucrin Depot 3,75 mg i Lucrin Depot 11,25 mg opisano pod tabelką.

Tabela 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucrin Depot 3,75 mg

Kod ATC	L02 AE02
Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w terapii hormonalnej; hormony i ich pochodne
Mechanizm działania	<p>Octan leuproreliny, agonista GnRH silnie hamuje wydzielanie gonadotropin, wtedy gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. Badania przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wskazują, że po początkowej stymulacji, długotrwałe podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie, a następnie zahamowanie wytwarzania steroidów w jajnikach i jądrach. Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.</p> <p>Podawanie octanu leuproreliny powoduje zahamowanie wzrostu niektórych hormonowrażliwych nowotworów (nowotwory gruczołu krokowego u samców szczurów szczepów Nobel i Dunning oraz wywołane przez dimetylobenzantracen – DMBA nowotwory sutka u samic szczurów), a także zmiany zanikowe narządów rodnych u zwierząt. U ludzi podawanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężeń hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) we krwi, prowadzące do przemijającego zwiększenia stężeń steroidów płciowych (testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn oraz estronu i estradiolu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym). Systematyczne podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie stężeń hormonu luteinizującego, hormonu folikulotropowego oraz steroidowych hormonów płciowych. U mężczyzn stężenie testosteronu ulega zmniejszeniu do poziomu charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (kastacja lub okres przedpokwitaniowy). U kobiet przed menopauzą poziom estrogenów spada do wartości występujących po menopauzie. Zmiany hormonalne występują w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia zalecanymi dawkami.</p>
Zarejestrowane wskazania	<p><u>Dorośli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie raka gruczołu krokowego, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). - Leczenie endometriozy przez okres 6 miesięcy. Produkt można stosować wyłącznie w leczeniu farmakologicznym lub w leczeniu farmakologicznym uzupełniającym zabieg chirurgiczny. - Leczenie mięśniaków gładkokomórkowych macicy (leiomyoma uteri) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leczenie można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy. Może też być ono stosowane w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu. <p><u>Dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego u dzieci.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - Nadwrażliwość na octan leuproreliny, podobne nonapeptydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego - Ciąża lub uzasadnione podejrzenie ciąży. - Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.

[Źródło: ChPL Lucrin Depot 3,75 mg]

Zgodnie z ChPL Lucrin Depot 11,25 mg lek ten jest zarejestrowany w (wymienionych także w tabeli powyżej) terapiach raka gruczołu krokowego, endometriozy, mięśniaków gładkokomórkowych macicy oraz także (w odróżnieniu od dawki 3,75 mg) w „leczeniu raka piersi estrogenozależnego u kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym, u których wymagana jest farmakologiczna supresja czynności jajników”.

Komentarz analityka Agencji:

Dnia 29 kwietnia 2016 r. na stronie internetowej MZ opublikowane zostało Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej¹. Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia, wśród produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności na dzień 5 maja 2016 r. na terytorium RP znalazły się 3 leki zawierające leuprorelinę: Eligard 22,5 mg (leuprorelinum), Eligard 45 mg (leuprorelinum), Leuprostin (leuprorelin acetate).

2.1.1.2. Goserelina

Charakterystykę produktów leczniczych zawierających goserelinę przedstawiono na podstawie ChPL Zoladex 3,6 mg. Zgodnie z ChPL Zoladex LA 10,8 mg produkt ten „nie jest wskazany do stosowania u kobiet” (lek zarejestrowany jest wyłącznie w leczeniu raka gruczołu krokowego), w związku z czym w niniejszym opracowaniu zostanie on pominięty.

Tabela 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex 3,6 mg

Kod ATC	L02A E03
Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w terapii hormonalnej
Mechanizm działania	Jako agonista gonadoliberyny (GnRH) hamuje wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH) doprowadzając do obniżenia stężenia testosteronu w surowicy mężczyzny i estradiolu u kobiet, ale początkowo może powodować przemijające zwiększenie stężenia tych hormonów. Działanie przemija po zakończeniu leczenia.
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołu krokowego: Zoladex jest wskazany w leczeniu raka gruczołu krokowego reagującego na leczenie hormonalne. • Leczenie raka sutka u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne. • Endometrioza: leczenie endometriozy, produkt Zoladex łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza wielkość i liczbę zmian endometrialnych. • Ścieńczenie endometrium: Zoladex jest wskazany do wstępnego ścieńczenia endometrium przed planowanym zabiegiem ablacji lub resekcji endometrium. • Włókniaki macicy: w połączeniu z preparatami żelaza przed zabiegiem operacyjnym prowadzi do poprawy parametrów hematologicznych. • Rozród wspomagany: Zoladex jest podawany w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji.
Przeciwwskazania	Produktu Zoladex nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na goserelinę, którykolwiek składnik produktu lub inne analogi LHRH. Nie zaleca się stosowania produktu Zoladex u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

[Źródło: ChPL Zoladex 3,6 mg]

Komentarz analityka Agencji:

Dnia 29 kwietnia 2016 r., na stronie internetowej MZ opublikowane zostało Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia, wśród produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności na dzień 5 maja 2016 r. na terytorium RP znalazły się 2 leki zawierające goserelinę: Zoladex (goserelinum) i Zoladex LA (goserelinum).

2.1.1.3. Tryptorelina

Charakterystykę produktów leczniczych zawierających tryptorelinę przedstawiono na podstawie ChPL Gonapeptyl Daily.

¹ <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=BA28466E87B744AF06D389855219B591?year=2016&act=51>

Z powodu różnic w zakresie zarejestrowanych wskazań pomiędzy produktami (Gonapeptyl Daily, Decapeptyl Depot, Diphereline SR) w tabeli poniżej przedstawiono wszystkie zarejestrowane wskazania z podziałem na produkty lecznicze.

Tabela 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonapeptyl Daily

Kod ATC	L02AE04	
Grupa farmakoterapeutyczna	analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	
Mechanizm działania	<p>Tryptorelina (w postaci octanu) jest syntetycznym deka-peptydem, 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 k anulowanych cykli i podnosi współczynnik ciąży w cyklach ART.</p>	
Zarejestrowane wskazania	Gonapeptyl Daily	<p>Produkt Gonapeptyl Daily wskazany jest do desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART).</p> <p>W badaniach klinicznych Gonapeptyl Daily stosowany był w cyklach, w których do stymulacji stosowano zarówno hormon folikulotropowy (FSH) uzyskany z moczu kobiet po menopauzie lub rekombinowany, jak też ludzką gonadotropinę menopauzalną (ang. human menopausal gonadotrophin, HMG).</p>
	Decapeptyl Depot	<p>Mężczyźni: Leczenie hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Diagnostyka hormonozależności raka gruczołu krokowego (ocena wskazań do leczenia hormonalnego).</p> <p>Kobiety: Leczenie potwierdzonej badaniem laparoskopowym endometriozy w przypadku, gdy nie ma wskazań do leczenia chirurgicznego.</p> <p>Przygotowanie do leczenia operacyjnego objawowych mięśniaków macicy w przypadku, kiedy wskazane jest zmniejszenie wielkości mięśniaków przed planowanym zabiegiem.</p>
	Decapeptyl Depot 3,75 mg	<ul style="list-style-type: none"> Rak gruczołu krokowego Leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). Korzystny efekt leczenia jest wyraźniejszy i częstszy, jeśli pacjent nie otrzymał wcześniej żadnego innego leczenia hormonalnego. Rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne. Przedwczesne dojrzewanie płciowe (przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 10. rokiem życia u chłopców). Endometrioza narządów płciowych i zewnętrzna (stadium od I do IV) Leczenie nie powinno być prowadzone dłużej niż przez 6 miesięcy. Nie zaleca się rozpoczynania drugiego cyklu leczenia tryptoreliną lub innym analogiem GnRH. Włóknakiomięśniaki macicy Leczenie włóknakiomięśniaków macicy w zakresie przygotowania do zabiegu chirurgicznego lub u pacjentek, których nie zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego. Niepłodność u kobiet Leczenie uzupełniające w połączeniu z podawaniem gonadotropin (hMG, FSH, hCG) w celu wywołania jajeczkowania, w przygotowaniu do zapłodnienia zewnątrzrodzajowego i przeniesienia zarodka do macicy.
	Diphereline SR 11,25 mg	<p>Rak gruczołu krokowego</p> <p>Leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). Pacjenci, którzy uprzednio nie byli poddawani terapii hormonalnej, lepiej reagują na leczenie tryptoreliną.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	

[Źródło: ChPL Gonapeptyl Daily, Decapeptyl Depot, Decapeptyl Depot 3,75 mg, Diphereline SR 11,25 mg]

Komentarz analityka Agencji:

Dnia 29 kwietnia 2016 r., na stronie internetowej MZ opublikowane zostało Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia, wśród produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności na dzień 5 maja 2016 r. na terytorium RP znalazł się 1 lek zawierający tryptorelinę: Decapeptyl Depot (triptorelinum).

2.1.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Żadna z ocenianych substancji czynnych (leuprorelina, goserelina, tryptorelina) w przedmiotowym wskazaniu (profilaktyka niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń)) nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTM/AOTMiT.

źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.1.2. Liczebność populacji

Brak opinii ekspertów oraz danych NFZ, w związku z czym brak jest możliwości przedstawienia danych odnośnie liczebności populacji docelowej.

3. Opinie ekspertów

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano opinię od 1 z nich.

Przedstawiona w tabeli poniżej opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania substancji czynnych leuprorelina, goserelina, tryptorelina w profilaktyka niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń)

Ekspert	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Robert Zygmunt Spaczyński – Konsultant Krajowy ds. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</p>	<p>„Zastosowanie analogów GnRH w profilaktyce niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. SLE, sclerodermia etc.) jest stosowane od ponad 10-15 lat i niewątpliwie jest to bezpieczną opcją zachowania płodności, która może być stosowana w wypadkach kiedy niemożliwe jest przeprowadzenie procedur krioprezerwacji oocytów lub zarodków. Analogi GnRH hamują czynność gonad i teoretycznie mogą chronić przed działaniem chemioterapii, jednakże nie eliminują tego oddziaływania i dokładny mechanizm działania nie jest poznany. Brak danych, że któryś z preparatów GnRH-a jest lepszy niż inne oraz brak danych o skuteczności sekwencyjnego ich stosowania.</p> <p>Niestety brak jest dużych (i prawdopodobnie nigdy mogą nie powstać ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie w/w chorób, wielokrotnie n<100), dobrze kontrolowanych badań, przeprowadzonych na chorych z jednorodną jednostką chorobową oceniających skuteczność postępowania na podstawie odsetka żywych urodzeń. (np. Blumenfeld Z et al, Semin Arthritis Rheum. 2011). W pracach wielokrotnie ocenia się zachowanie płodności na podstawie powrotu miesięczkowania oraz stężeń FSH, które nie są idealnymi markerami rezerwy jajnikowej, nie wspominając o płodności. Nie przeprowadzono też oceny bardziej obiektywnych markerów rezerwy jajnikowej (stężenia AMH oraz liczba pęcherzyków antralnych).</p>

Ekspert	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Najnowsze publikacje oceniające skuteczność profilaktyki GnRH-a i wykazujące skuteczność w/w postępowania na podstawie odsetka samoistnych koncepcji, bazują głównie na chorych leczonych chemioterapią z powodu chorób onkologicznych, a nie tyko autoimmunologicznych (n=286, Blumenfeld Z et al, Oncologist 2015).</p> <p>Niestety skuteczność w/w postępowania nie jest dobrze udokumentowana i nadal pozostaje kontrowersyjnym aspektem prób zachowania płodności u chorych leczonych chemioterapią. Ze wzgl. na powyższe na obecnym etapie nie rekomenduję finansowania w/w postępowania ze środków publicznych w przypadku chorób autoimmunologicznych."</p>

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed), Embase (dostęp przez Ovid), Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Haute Autorite de Sante, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
 - Scottish Medicines Consortium, SMC [www.scottishmedicines.org.uk/];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements, ICSI [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
 - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - National Institute for Health Research, NIHR [<http://www.nihr.ac.uk/research/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov/>];
 - New Zealand Guidelines Group, NZGG [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Alberta Health Services, AHS [<http://www.albertahealthservices.ca/>];
 - National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre, NIHR HSC [<http://www.hsc.nihr.ac.uk/>];
- internetowe strony wybranych organizacji międzynarodowych i towarzystw naukowych zajmujących się problematyką chorób autoimmunologicznych i ginekologicznych:
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR [<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>];
 - The European League Against Rheumatism, EULAR [www.eular.org/];
 - British Society for Rheumatology, BRS [<http://www.rheumatology.org.uk/>];
 - American College of Rheumatology, ACR [<http://www.rheumatology.org/>];
 - American Society of Reproductive Medicine [<https://www.asrm.org/>]

Ponadto dokonano przeszukania referencji odnalezionych opracowań.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27 kwietnia 2016 r. Najważniejsze zalecenia oraz informacje dotyczące ocenianego wskazania zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Pacific Centre for Reproductive Medicine (PCRM)/Canadian Fertility & Andrology Society (CFAS)*, 2015, Kanada</p> <p>„Zachowanie płodności u</p>	<p>Rekomendacje odnoszą się głównie do terapii gonadotoksycznych w postępowaniu klinicznym w chorobach nowotworowych. Wytyczne wskazują również, że mniej powszechnie chemioterapia stosowana jest także u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy.</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia w celu zachowania płodności powinna uwzględniać wiek, diagnozę, schematy leczenia onkologicznego, potencjał reprodukcyjny z/bez leczenia oraz sytuację osobistą i socjalną pacjenta. Ogólnie, <u>jednoczesne podawanie agonistów GnRH wraz z leczeniem cytotoksycznym w celu zapewnienia pewnego poziomu ochrony jest odpowiednie dla wszystkich grup wiekowych</u>. Technologie wspomagające wykorzystywane są do stymulacji syntezy oocytów i</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>kobiet w wieku reprodukcyjnym narażonych na leczenie toksyczne dla gonad”</p>	<p>zarodków przeznaczonych do przechowywania w stanie zamrożonym i zastosowania w przyszłości. Tworzenie zarodków wymaga spermy od dawcy. Witryfikacja oocytów okazuje się być doskonałym rozwiązaniem dla kobiet nawet przy obecności partnera, gdyż zapewnienia pacjentowi niezależność reprodukcyjną. Dojrzewanie w warunkach <i>in vitro</i> jest strategią eksperymentalną, dostępną w ograniczonej liczbie ośrodków badawczych. Konserwacja przez zamrożenie tkanki jajnika, mimo że jest również technologią eksperymentalną, stanowi najbardziej obiecującą opcję dla dzieci i młodych dorosłych, których ogranicza niedojrzałość reprodukcyjna.</p> <p>Doniesienia o zmniejszonym odsetku braku miesiączek u młodych kobiet stosujących agonistów GnRH stały się początkiem badań nad ich chemoprotekcyjnymi właściwościami dla jajnika. <u>Pomimo ograniczonych dowodów na skuteczność agonistów GnRH, obecnie są one rutynowo stosowane podczas chemioterapii w niektórych ośrodkach.</u> Trzy niewielkie randomizowane badania kliniczne wykazały redukcję POF. Metaanaliza także wykazała efekt ochronny, chociaż w większości badań zastosowano historyczną grupę kontrolną. <u>Niezbędne są większe badania, aby lepiej ocenić skuteczność agonistów GnRH.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed wprowadzeniem chemioterapii skojarzonej <u>można rozważyć zastosowanie agonistów GnRH</u> w celu ochrony komórek gonad (poziom dowodów I-B); • Konserwacja zarodka przez zamrożenie jest zalecaną metodą ochrony płodności (poziom dowodów I-A); • Zamrożenie oocytów przez witryfikację jest zalecaną metodą ochrony płodności (poziom dowodów I-A); • Protokół stymulacji jajników z wykorzystaniem antagonistów GnRH powinien być rozważony w konserwacji przez zamrożenie zarodków i oocytów (poziom dowodów II3-B); <p>W celu minimalizacji ryzyka zespołu hiperstymulacji jajników zaleca się wykorzystanie agonistów GnRH do indukcji dojrzewania oocytu w przypadku stosowania cykli antagonistów GnRH (poziom dowodów I2-A);</p>
<p>British Society for Rheumatology (BSR) / British Health Professions in Rheumatology (BHPR)**, 2013, Wielka Brytania</p> <p>“Wytyczne BSR i BHPR dotyczące postępowania klinicznego u dorosłych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA”</p> <p><u>Akredytacja NICE</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powinni być informowani o ryzyku bezpłodności związanym z terapią cyklofosfamidem; <u>takim pacjentom należy również proponować działania mające na celu zachowanie płodności (3/C, ostateczny konsensus: 100%).</u> • Konserwacja spermy i oocytów przez zamrożenie powinna być rozważona u mężczyzn, którzy chcą mieć dzieci, oraz u kobiet przed menopauzą. Procedury te mogą wymagać czasu na organizację i nie powinny być opóźnione; należy je rozważyć gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala (4/D, ostateczny konsensus: 100%). <p><u>Opcje terapeutyczne zapobiegające bezpłodności obejmują konserwację przez zamrożenie oocytów i zarodków, stymulację hormonalną jajników lub stosowanie analogów GnRH podczas terapii cyklofosfamidem w celu redukcji POF.</u> W przypadku pacjentów, u których stymulacja gonadotropinami jajników nie jest bezpieczna, realną i bezpieczną metodą wydaje się dojrzewanie <i>in vitro</i> niedojrzałych oocytów pobranych w trakcie naturalnego cyklu menstruacyjnego. Analiza 47 pacjentek płci żeńskiej w wieku poniżej 40 lat ze zdiagnozowanym zapaleniem naczyń z niemieckiego rejestru Fertiprojekt zasugerowała, że <u>kombinacja tych metod ma największy wpływ na zachowanie płodności.</u></p>
<p>American Society for Reproductive Medicine (ASRM), 2013, USA</p> <p>“Zachowanie płodność i zdolności do reprodukcji u pacjentów skierowanych na terapię toksyczne dla gonad: opinia komisji”</p> <p>„Zachowanie płodności u pacjentów poddanych terapii toksycznej dla gonad lub gonadektomii”</p>	<p><u>Stosowanie analogów GnRH w ochronie jajników podczas chemioterapii pozostaje kontrowersyjne.</u> Chociaż kilka doniesień sugeruje większe prawdopodobieństwo wystąpienia czynności menstruacyjnych i owulacji u pacjentów z chorobą nowotworową poddanych jednocześnie leczeniu agonistami GnRH podczas chemioterapii w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymali takiego leczenia, to <u>brakuje wyników odnoszących się do korzyści pod względem płodności.</u> Ograniczeniem badań były niewłaściwy follow-up oraz ocena płodności na podstawie surogatów a nie liczby ciąży. Chociaż analogi GnRH obecnie nie są zatwierdzone przez FDA we wskazaniu związanym z ochroną płodności, leki te mogą być stosowane w trybie <i>off-label</i>. <u>Dalsze badania są niezbędne aby ustalić skuteczność tej terapii oraz aby określić, która grupa pacjentów jest najlepszym kandydatem dla powyższej opcji terapeutycznej.</u> Niemniej jednak, terapia ta może być pomocna w zapobieganiu ciężkich krwawień u pacjentów z trombocytopenią na skutek chemioterapii i transplantacji komórek macierzystych i powinna być rozważona u takich pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci skierowani na leczenie stanowiące ryzyko pogorszenia zdolności reprodukcyjnych zasługują na szybkie poradnictwo w zakresie ochrony płodności; • Obecnie, konserwacja przez zamrożenie zarodków, oocytów i spermy pozostaje podstawową ustaloną opcją terapeutyczną w celu ochrony płodności; • Opcje terapeutyczne takie jak konserwacja przez zamrożenie tkanki jajnika oraz <u>stosowanie analogów GnRH zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, w dalszym ciągu powinny być rozpatrywane jako rozwiązania eksperymentalne.</u> Dane na temat stosowania GnRH w celu supresji jajników były sprzeczne, do czasu ustalenia ostatecznych dowodów na skuteczność <u>tej terapii w celu zachowania płodności zaleca się stosowanie innych niż analogi GnRH opcji terapeutycznych.</u> • Wszystkie dostępne opcje powinny być proponowane i mogą być przeprowadzane oddzielnie lub w skojarzeniu, często nie powodując znacznego opóźnienia w leczeniu nowotworu.
<p>American College of Rheumatology, 2012, USA</p> <p>„Wytyczne</p>	<p>Kwestie związane z płodnością są często problemem młodych pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym i zapaleniem nerek. Rekomendacje Task Force Panel wskazują, że <u>w przypadku pacjentów, którzy wyrażają poważne zaniepokojenie związane z chęcią zachowania płodności korzystniejsze jest leczenie mykofenolanem mofetylu niż cyklofosfamidem,</u> ponieważ wysokie dawki cyklofosfamidu mogą powodować trwałą bezpłodność zarówno u kobiet, jak i u</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologii dla badań przesiewowych, leczenia i postępowania w przypadku nefropatii toczniowej”</p>	<p>mężczyzn - poziom dowodów A (dane pochodzące z wielu badań z randomizacją lub metaanaliz). W jednym badaniu, kobiety z nefropatią toczniową leczone wysoką dawką cyklofosfamid (500–1,000 mg/m² dożylnie raz w miesiącu przez 6 miesięcy, niektórzy leczeni kwartalnie przez kolejne 18 miesięcy) cierpiały na utrzymujący się brak miesiączki w zależności od wieku: 12% w wieku <25 lat, 27% w wieku <30 lat oraz 62% w wieku ≥31 lat. Co więcej, u kobiet powyżej 25 r.ż. leczonych przez 6 miesięcy wysoką dawką cyklofosfamid podawaną dożylnie (dawka kumulatywna 4,4-10 gm) odsetek utrzymującego się braku miesiączek wyniósł 17% w porównaniu do 64% dla pacjentów leczonych dodatkowymi dawkami kwartalnymi. Dlatego też 6-miesięczna wysoka dawka dożylna cyklofosfamid była związana z ok. 10% występowaniem utrzymującej się bezpłodności u młodych kobiet oraz wyższym odsetkiem u kobiet starszych. Jeśli po okresie 6-miesięcznej terapii cyklofosfamidem pacjentki dodatkowo leczono dawkami kwartalnymi, odsetek bezpłodności był wyższy. W badaniu klinicznym Euro-Lupus Nephritis Trial, 4,5% pacjentów miało menopauzę w ramieniu z niską dawką (cyklofosfamid 500 mg dożylnie co 2 tygodnie przez 6 miesięcy, dawka kumulatywna 3 gm) w porównaniu z 4,3% w ramieniu z wysoką dawką. Wysoka dawka zaczynała się od 500 mg/m² i była dostosowana do dolnej granicy poziomu białych krwinek, podawana była dożylnie przez 6 miesięcy. <u>Task Force Panel nie osiągnął konsensusu w kwestii stosowania leuproreliny u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym otrzymujących cyklofosfamid w celu zachowania płodności.</u> Odnotowano również, że mykofenolan mofetylu ma właściwości teratogenne (klasa D według rankingu FDA). W związku z powyższym, lekarz przed podaniem mykofenolanu mofetylu lub kwasu mykofenolowego powinien być pewien, że pacjentka nie jest w ciąży, ponadto terapia tymi lekami powinna być przerwana co najmniej 6 miesięcy przed podjęciem prób zajścia w ciążę.</p>
<p>Kidney Disease Improving Global Outcomes***, 2012 Belgia „Wytyczne praktyki klinicznej KDIGO dotyczące kłębuszkowego zapalenia nerek”</p>	<p>Często nawracająca, zależna od steroidów zmiana minimalna (ang. <i>Minimal-change Disease</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się podawanie doustne cyklofosfamid 2-2,5 mg/kg/d przez 8 tygodni (2C); • <u>Sugeruje się podawanie cyklosporyny 3–5 mg/kg/d lub takrolimus 0,05–0,1 mg/kg/d w dawkach podzielonych przez 1-2 lata dla pacjentów z często nawracającą, zależną od steroidów zmianą minimalną, którzy mają nawroty pomimo stosowania cyklofosfamid, lub dla pacjentów, którzy chcą zachować płodność (2C);</u> • Sugeruje się podawanie mykofenolanu mofetylu 500–1000 mg dwa razy dziennie u pacjentów, którzy nie tolerują kortykosteroidów, cyklofosfamid/takrolimus (2D). <p>Klasa III nefropatii toczniowej (ogniskowej) i klasa IV nefropatii toczniowej (rozsianej) – terapia wstępna</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W celu zachowania płodności, kobiety otrzymujące cyklofosfamid powinny być objęte profilaktyką z zastosowaniem leuproreliny. Podawanie leuproreliny powinno być starannie rozplanowane w czasie względem cyklofosfamid aby zmaksymalizować korzyści. Konserwacja przez zamrażanie tkanki jajnika jest opcją dodatkową, ale kosztowną.</u>

*Jakość oceny dowodów i klasyfikacji zaleceń określone przez Canadian Task Force on Preventive Health Care: I13 – dowody uzyskane z porównań między godzinami i miejscami z lub bez interwencji (wyniki z badań niekontrolowanych); I2 - I – dowody uzyskane z co najmniej jednego poprawnie randomizowanego badania klinicznego; A - istnieją dobre dowody do rekomendacji zapobiegawczego działania klinicznego; B - istnieją rzetelne dowody do rekomendacji zapobiegawczego działania klinicznego

**Poziom dowodów: 3 – badania opisowe takie jak badania porównawcze, badania korelacji, badania kliniczno-kontrolne; 4 - ekspertyzy lub opinie komisji i / lub doświadczenia kliniczne cenionych organów. Siła rekomendacji: C – kategoria 3 dowodów lub ekstrapolacja zaleceń kategorii dowodów 1 lub 2; D - kategoria 4 dowodów lub ekstrapolacja zaleceń kategorii dowodów 2 lub 3.

***Szczegółowy opis stopniowania jakości dowodów i siły rekomendacji znajduje się w dokumencie KDIGO 2012

Kanadyjskie wytyczne PCR/CFAS 2015 wskazują, że pomimo ograniczonych dowodów na skuteczność agonistów GnRH, w niektórych ośrodkach są one obecnie rutynowo stosowane podczas chemioterapii. Jednocześnie autorzy wytycznych rekomendują rozważenie zastosowania agonistów GnRH w celu ochrony komórek gonad przed wprowadzeniem chemioterapii skojarzonej, przy czym sugerują, że niezbędne są większe badania, aby lepiej ocenić skuteczność agonistów GnRH. Na konieczność stosowania środków ochrony płodności u kobiet otrzymujących cyklofosfamid zwróciły również uwagę rekomendacje BSR/BHPR 2013 (wytyczne akredytowane przez NICE). W przytoczonym opracowaniu wśród metod zapobiegających bezpłodności na skutek terapii cyklofosfamidem wymieniono konserwację przez zamrożenie oocytów i zarodków, stymulację hormonalną jajników lub stosowanie analogów GnRH, oraz wskazano, że największy wpływ na zachowanie płodności ma kombinacja tych metod. Z kolei amerykańskie ASRM uważa, że stosowanie analogów GnRH w ochronie jajników podczas chemioterapii jest w dalszym ciągu kontrowersyjne (dokument opublikowany w 2013 r.) oraz zaznacza, iż dalsze badania są niezbędne w celu ustalenia skuteczności tej terapii oraz określenia grupy pacjentów odnoszącej największą korzyść terapeutyczną z tego leczenia. W rezultacie, ASRM nie rekomenduje stosowania GnRH w celu zachowania płodności do czasu ustalenia ostatecznych dowodów na skuteczność tej terapii i zaleca stosowanie innych niż analogi GnRH opcji terapeutycznych. Rekomendacje ACR 2012 odradzają stosowanie cyklofosfamid u pacjentek wyrażających chęć zachowania płodności i wskazują, iż korzystniejsze u takich osób jest leczenie mykofenolanem mofetylu. Co więcej, autorzy wytycznych nie osiągnęli konsensusu w kwestii stosowania analogu GnRH (leuproreliny) u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym otrzymujących cyklofosfamid w celu zachowania płodności. Natomiast belgijskie rekomendacje KDIGO 2012 w celu zachowania płodności rekomendują objęcie profilaktyką z zastosowaniem leuproreliny kobiet otrzymujących cyklofosfamid w trakcie leczenia nefropatii toczniowej.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania substancji: leuprorelina, goserelina, triptorelina w profilaktyce niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/> (PTAC).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27-28 kwietnia 2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: leuprorelin, goserelin, triptorelin, GnRH, premature ovarian failure, ovarian protection, cyclophosphamide, systemic lupus erythematosus.

Wśród przeszukanych źródeł **nie odnaleziono** żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ocenianych substancji w przedmiotowym wskazaniu.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Analiza kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukanie wymienionych baz informacji medycznej przeprowadzono 22.04.2016 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji, zbudowanej ogólnie dla wskazania „choroby autoimmunologiczne”. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji oraz interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem ocenianych punktów końcowych oraz rodzajów badań. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Wykorzystane strategie wyszukiwania znajdują się w załączniku 7.1 *Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych*.

Implementacja strategii do ww. baz informacji medycznej została przeprowadzona przez jednego analityka. W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 6 wyników, w bazie Embase 14 wyników, natomiast w Cochrane Library odnaleziono 1 wynik. Przegląd wyników wyszukiwania na etapie selekcji publikacji na każdym etapie wyszukiwania przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do przeglądu włączano publikacje, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej, opublikowane w języku polskim i angielskim. Do analizy pełnych tekstów włączono łącznie 13 publikacji, z czego 10 (2 dotyczące opracowań wtórnych oraz 8 dotyczących badań pierwotnych) uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na choroby autoimmunologiczne	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Leuprorelina, goserelina, tryptorelina stosowane z cyklofosfamidem	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	Nie definiowano	-
Punkty końcowe	Nie definiowano	-
Typ badań	Nie definiowano	-
Inne	Nie definiowano	-

Dodatkowo w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania analogów gonadotropin dnia 25-26.04.2016 r. przeszukano strony internetowe URPL oraz FDA. Odnalezione komunikaty bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 5.1.3 *Bezpieczeństwo stosowania*.

5.1.2. Wyniki

Opracowania wtórne

Clowse 2009

Autorzy opracowania wtórnego Clowse 2009 przeprowadzili wyszukiwanie anglojęzycznej literatury w bazie Medline (okres: 1996 – kwiecień 2007), w celu odnalezienia doniesień o wpływie stosowania GnRH-a, na zachowanie funkcji jajników u kobiet stosujących różne schematy chemioterapii. Autorzy publikacji uwzględnili publikacje odnoszące się do stosowania CTX zarówno w chorobach nowotworowych jak i chorobach autoimmunologicznych. Uwzględnione publikacje dotyczące chorób autoimmunologicznych to analizowane poniżej w ramach opisu badań pierwotnych publikacje: Sommers 2005 i Blumenfeld 2000, a dodatkowo publikacja Petri 2004 (której pełnego tekstu analitykom Agencji nie udało się pozyskać). Przedstawione informacje z publikacji Clowes 2009 odnoszą się jedynie do publikacji Petri 2004, ponieważ

wyniki publikacji odnoszących się do chorób autoimmunologicznych - Blumenfeld 2000 oraz Sommers 2005 - przedstawiono szczegółowo poniżej.

Publikacja Petri 2004 dotyczy prospektywnego, kohortowego badania, do którego włączono kobiety chore na ciężki toczeń rumieniowaty układowy w wieku poniżej 40 lat (łącznie 21 pacjentek; 4 w grupie GnRH-a i 17 w grupie kontrolnej), leczone CTX podawanym co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, następnie co 3 miesiące przez 18 miesięcy lub wysokodawkowym CTX (50 mg / kg m. c. dziennie). Pacjentki stosujące GnRH-a, przyjmowały comiesięczne dawki 3,75 mg leuproreliny. Przedwczesną utratę funkcji jajników definiowano jako poziom FSH > 25 IU/L. W grupie stosującej GnRH-a uwzględniono jedynie 4 pacjentki, wszystkie zachowały funkcje jajników (4 na 4, 100%), natomiast w grupie kontrolnej spośród 17 pacjentek 11 zachowało funkcje jajników (11 na 17, 65%). Oszacowany RR nie jest istotny statystycznie – RR = 1,41 (0,87 – 2,3).

Autorzy publikacji przeprowadzili metaanalizę wyników w odniesieniu do zachowania funkcji jajników oraz zajścia pacjentek w ciążę. W rzeczonyj metaanalizie uwzględniono zarówno wyniki odnoszące się do pacjentek z chorobami nowotworowymi jak i chorobami autoimmunologicznymi. Dodatkowo w ramach uwzględnionych badań pacjentki nowotworowe stosowały różne schematy chemioterapii (m. in. CVPP – cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; czy MVPP – mustyna, winblastyna, prokarbazyna, prednizon), radioterapię czy przeszczep szpiku. Dane te odnoszą się więc dla populacji szerszej niż oceniana w niniejszym opracowaniu, z tego powodu nie przedstawiono wyników metaanalizy. Wyniki te wskazują jednak na korzyść ze stosowania GnRH-a u kobiet przyjmujących leczenie cytostatyczne pod względem zachowania funkcji jajników i liczby ciąż.

Henes 2012

Autorzy publikacji przeprowadzili przegląd literatury oraz przeanalizowali dane z rejestru FertiPROTEKT w celu przedstawienia informacji odnośnie ochrony funkcji jajników u kobiet leczonych cyklofosfamidem chorych na SLE. Autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę danych z rejestru FertiPROTEKT, zwracając szczególną uwagę na pacjentki ze SLE w wieku poniżej 40 lat przed planowanym rozpoczęciem leczenia cyklofosfamidem. Uwzględniono dane pochodzące z okresu od stycznia 2007 do listopada 2011 r., łącznie dla 68 pacjentek (średnia wieku 25 +/- 6,07 lat), ze zdiagnozowanym ciężkim SLE. Dane odnoszą się jedynie do preferowanych metod ochrony funkcji jajników, nie przedstawiono danych odnośnie skuteczności poszczególnych metod. Pięć spośród uwzględnionych w analizie kobiet nie skorzystało z metod pomagających zachować płodność, pozostałe kobiety (92,6%) zdecydowały się na wykorzystanie takich metod. Większość kobiet zdecydowała się na przyjmowanie GnRH-a (91,2% - 62 z 68 kobiet), u 17 kobiet (25%) przeprowadzono krioprezervację tkanek jajnika, natomiast u 3 pacjentek (4,4%) przeprowadzono krioprezervację zapłodnionych komórek jajowych. Dziewiętnaście kobiet zdecydowało się na łączne wykorzystanie więcej niż jednej metody pomagającej zachować płodność – 16 zdecydowało się na krioprezervację tkanki jajników oraz stosowanie GnRH-a, a 3 pozostałe stosowały GnRH-a oraz krioprezervację zarodków.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury (uwzględniono w nim łącznie 6 publikacji – 3 zostały szczegółowo opisane w niniejszym opracowaniu: Sommers 2005, Blumenfeld 2000 i Clowse 2009; jedna została uwzględniona w publikacji Clowse 2009 – Petri 2004; nieopisane w innych miejscach publikacje to: nierandomizowane badanie Cigni 2008 oraz przegląd literatury z metaanalizą – Ben-Aharon 2010 – publikacja ta odnosiła się do pacjentek stosujących chemioterapię). Dane z publikacji Ben-Aharon 2010 (odnoszącej się do pacjentek stosujących chemioterapię) świadczą o niższym odsetku pacjentek z brakiem menstruacji oraz o wyższej liczbie urodzonych dzieci u pacjentek stosujących GnRH-a. Autorzy podkreślają, że podobne wnioski można wysunąć na podstawie publikacji Clowse 2009 (szczegółowy opis powyżej).

W publikacji zwrócono uwagę, że brak jest danych dotyczących determinowania rezerwy jajnikowej z wykorzystaniem stężenia hormonu antimullerowskiego – AMH (należy podkreślić, że dane takie przedstawiono w opisanj poniżej publikacji Marder 2012).

Autorzy publikacji Henes 2012 zwracają uwagę na działania uboczne GnRH-a, szczególnie na symptomy klimakterium (uderzenia gorąca czy wahania nastroju) i zwiększone ryzyko osteoporozy po stosowaniu GnRH-a przez okres dłuższy niż 6 miesięcy, jednak stwierdzają, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki ze SLE stosujące GnRH-a czy kortykosteroidy powinny w celu profilaktycznym przyjmować odpowiednie dawki witaminy D oraz wapnia.

Autorzy opisywanej publikacji rekomendują następujące postępowanie:

- wszystkie kobiety mające otrzymywać CTX w związku z terapią SLE powinny być informowane przez lekarza o możliwych metodach zachowania płodności;
- stosowanie GnRH-a przed terapią CTX dla wszystkich kobiet w wieku poniżej 40 lat;

- stosowanie GnRH-a w połączeniu z krioprezerwacją, szczególnie w przypadku pacjentek w wieku poniżej 35 lat;
- stosowanie terapii stymulującej, prowadzącej do krioprezerwacji zarodka lub niepłodzonych komórek jajowych jedynie po dokładnym przeanalizowaniu indywidualnego ryzyka. Jednak w przypadku kobiet w zaawansowanym wieku, u których należy kontrolować objawy choroby, metoda ta jest najbardziej efektywna.

Badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (bez daty początkowej do 22 kwietnia 2016 r.) w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem gosereliny, leuproreliny lub tryptoreliny w profilaktyce niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń). Wobec braku dowodów wyższej jakości w opracowaniu uwzględniono:

- 1 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie II fazy dotyczące ustalania dawki tryptoreliny stosowanej w celu ochrony funkcji jajników u kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Brunner 2015, abstrakt konferencyjny Mina 2013);
- 1 zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne, prospektywne dla pacjentów przyjmujących GnRH-a, ale z historyczną grupą kontrolną, badające skuteczność leuproreliny w zapobieganiu przedwczesnemu wygaśnięciu funkcji jajników u młodych kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Somers 2005);
- 1 nierandomizowane, prospektywne badanie dotyczące skuteczności tryptoreliny w zachowaniu płodności i funkcjonowania jajników u kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Blumenfeld 2000);
- 3 badania retrospektywne dotyczące skuteczności gonadotropin w zachowaniu funkcji jajników u kobiet z chorobami autoimmunologicznymi leczonych cyklofosfamidem (Blumenfeld 2011, Marder 2012 oraz abstrakt konferencyjny Harvard 2011);
- 1 badanie jednoramienne dotyczące skuteczności gonadotropin w zachowaniu funkcji jajników u kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Liang 2008, publikacja w języku chińskim, jedynie abstrakt w języku angielskim).

Brunner 2015, Mina 2013 (abstrakt konferencyjny)

Cel: Zdeterminowanie dawki tryptoreliny wystarczającej do całkowitego wstrzymania funkcji jajników oraz bezpieczeństwa jej stosowania u kobiet z zapoczątkowanym w dzieciństwie toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem.

Metodyka: Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie zostało przeprowadzone w siedmiu ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i jednym w Brazylii pomiędzy wrześniem 2004 a lipcem 2012 r. Randomizację przeprowadzono w stosunku 4:1 (T1=9, T2=8, T3=5, T4=1, placebo=6). W badaniu mogły uczestniczyć kobiety u których zdiagnozowano toczeń rumieniowaty układowy według kryteriów ACR przed 18-stym rokiem życia, w wieku poniżej 21 lat, które osiągnęły dojrzałość, wymagające leczenia cyklofosfamidem w związku z powikłaniami narządowymi w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego. Wykluczano kobiety w ciąży oraz takie, które przyjęły więcej niż jedną dawkę cyklofosfamidu przed włączeniem do badania, lub z gęstością mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa mniejszą niż -2.0 zgodnie z dostosowanym do wieku wskaźnikiem z-score mierzonym w badaniu densytometrycznym metodą DEXA. Pacjenci otrzymywali tryptorelinę (Trelstar) lub placebo w 4-tygodniowych interwałach domięśniowo podczas 24-tygodniowej terapii indukcyjnej cyklofosfamidem (część I), a następnie podczas terapii podtrzymującej cyklofosfamidem podawanym w 6- lub 12-tygodniowych interwałach lub do zakończenia leczenia zgodnie z decyzją reumatologa. Początkowo grupa tryptoreliny została zrandomizowana do czterech różnych dawek początkowych od 25 do 100 mg/kg m.c. Następnie dawka tryptoreliny była dostosowywana indywidualnie do osiągnięcia całkowitego wstrzymania funkcjonowania jajników lub dawki maksymalnej 150 mg/kg m.c. Ocenę przeprowadzano przy każdym podaniu leku (tryptoreliny lub cyklofosfamidu). Pierwszorzędownym punktem końcowym była dawka tryptoreliny konieczna dla utrzymania całkowitego wstrzymania funkcji jajników u co najmniej 90% pacjentek w dniu 27 od podania leku. Potwierdzenia dokonywano na podstawie testu stymulacji przy użyciu GnRH, całkowite zaprzestanie funkcjonowania jajników stwierdzano jeśli poziomy hormonów FSH oraz LH wynosiły odpowiednio mniej niż 3 mIU/mL oraz 2 mIU/ml, w przypadku

pomiaru dokonywanego 30 min. po podskórnym podaniu octanu leuproreliny. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do osiągnięcia całkowitego wstrzymania funkcjonowania jajników od podania pierwszej dawki tryptoreliny, co oceniano za pośrednictwem niestymulowanych poziomów FSH oraz LH w dniach 7, 10, 15, 20 oraz 27 po podaniu leku. Poziom FSH niższy niż 2 mIU/ml oraz LH niższy niż 1 mIU/ml utożsamiano z supresją jajników. W czasie badania pacjentki prowadziły dziennik menstruacyjny. Bezpieczeństwo badano za pośrednictwem ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia. Analizowano też obecność depresji, gęstość kości, aktywność choroby.

Wyniki: Dawka tryptoreliny potrzebna do osiągnięcia całkowitej supresji jajników różniła się bardzo znacznie pomiędzy pacjentkami. Dostosowana do masy ciała dawka tryptoreliny w wysokości 120 mg/kg m.c. skutkowała utrzymującą się całkowitą supresją jajników u 90% pacjentek. Żadna z pacjentek z grupy placebo nie osiągnęła całkowitej supresji jajników. Dwie pacjentki zrandomizowane do otrzymywania tryptoreliny zaprzestały leczenia przed osiągnięciem supresji jajników. Pożądane poziomy FSH and LH osiągnięto u 90% osób z grupy tryptoreliny odpowiednio w dniu 14 oraz 22 od przyjęcia początkowej dawki, niezależnie od przyjmowanej wielkości dawki. Stosowanie GnRH-a wiąże się z początkowym zwiększeniem aktywności jajników przed wyciszeniem ich funkcji.

W czasie badania grupy tryptoreliny i placebo przyjmowały podobne dawki cyklofosfamidu i prednizonu, jednakże dostosowana czasowo średnia aktywność choroby (SLEDAI-2k) była wyższa w grupie tryptoreliny niż w grupie placebo (mean \pm SD; 7,68 \pm 3,71 vs. 2,76 \pm 1,86; p=0,0165). Wzrostu wyników w skali SLEDAI-2k nie odnotowywano po zakończeniu przyjmowania tryptoreliny.

Bezpieczeństwo: Na podstawie bardzo ograniczonych danych dostępnych dla grupy placebo, stwierdzono, że odsetek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych nie był wyższy w grupie tryptoreliny niż w grupie placebo (tryptorelina vs. placebo: AE na 100 pacjentomiesięcy obserwacji: 189 vs. 362; SAE na 100 pacjentomiesięcy obserwacji: 2,05 vs. 8,48. Liczba pacjentów z AE: 19 vs. 4; liczba pacjentów z SAE: 8 vs. 3; liczba AE: 83 vs. 15; liczba SAE: 9 vs. 4 – interpretując wyniki odnośnie samej liczby AE oraz SAE należy pamiętać, że liczebność grupy badanej była około 4-krotnie wyższa niż liczebność grupy placebo).

Terapia tryptoreliną u pacjentów przyjmujących cyklofosfamid i wysokie dawki kortykosteroidów była związana ze spadkiem z-score w badaniu densytometrycznym metodą DEXA w wysokości -0,59 \pm 0,56 i spadkiem gęstości mineralnej kości (w mg/cm²) w wysokości -0,19 \pm 0,56 w ciągu okresu 9-miesięcznego. Nie stwierdzono różnic w ocenie depresji pomiędzy grupami na początku i w trakcie badania ani pogorszenia u pacjentek przyjmujących tryptorelinę. Nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy stosowaną dawką tryptoreliny, a zdarzeniami niepożądanymi i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi.

Wnioski: Dla osiągnięcia i utrzymania supresji jajników konieczne jest podawanie wysokich dawek tryptoreliny, ale wydaje się ona dobrze tolerowana u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym. Dostępne dane sugerują, że wszczęcie lub kontynuowanie terapii cyklofosfamidem powinno mieć miejsce po upływie 22 dni od rozpoczęcia stosowania tryptoreliny.

Somers 2005

Cel: Ocena skuteczności octanu leuproreliny w postaci depot w zapobieganiu przedwczesnemu wygaśnięciu funkcji jajników podczas terapii cyklofosfamidem.

Metodyka: Do badania kwalifikowały się kobiety w wieku rozrodczym, z rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układowego zgodnie z kryteriami ACR, z chorobą aktywną, wymagającą podawania cyklofosfamidu przez co najmniej 6 miesięcy. Wykluczano chore w wieku \geq 35 lat na początku leczenia cyklofosfamidem lub z objawami wygaśnięcia funkcji jajników w badaniu ginekologicznym. Grupę kontrolną dobrano spośród chorych z toczniem rumieniowatym układowym spełniających powyższe kryteria włączenia i wykluczenia. Do każdej pacjentki przyjmującej leuprorelinę w dawce 3,75 mg miesięcznie dobierano kontrolę według wieku (\pm 5 lat) lub skumulowanej dawki cyklofosfamidu (\pm 5 gm). Minimalny czas obserwacji wynosił 3 lata od terapii cyklofosfamidem. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do przedwczesnego wygaśnięcia funkcjonowania jajników.

Wyniki: Przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników wystąpiło u 1 z 20 chorych otrzymujących GnRH-a (6%) w porównaniu z 6 na 20 pacjentek w grupie kontrolnej (30%). Szansa wystąpienia przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników była istotnie mniejsza w grupie przyjmującej GnRH-a (OR= 0,09, p < 0,05). Analiza Kaplana-Meiera wykazała wyższe kumulatywne zachowanie funkcji jajników w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (p=0,04). Mediana czasu do wystąpienia przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników wynosiła 4,3 lat (rozstęp międzykwartylowy 1,2-5,7). Nie jest wiadome ile kobiet dążyło do zajścia w ciążę po terapii cyklofosfamidem, ale u 3 na 20 osób w grupie kontrolnej (15%) oraz u 7 na 20 osób (35%) w grupie przyjmującej GnRH-a wystąpiła zakończona sukcesem ciąża w okresie po zakończeniu leczenia.

Bezpieczeństwo: Brak było różnic istotnych statystycznie pod względem zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą badaną a kontrolną, ale u 2 osób z grupy przyjmującej GnRH-a stwierdzono ciężką trombocytopenię oraz nieprawidłowe krwawienie z macicy. W grupie badanej zdarzenia niepożądane, które uznano za niezwiązane z protokołem leczenia to krwawienie zaotrzewnowe u 1 pacjentki, epizod hematurii u 1 pacjentki, kłykcina kończysta u 1 chorej oraz reakcja dystoniczna również u 1 osoby. W grupie kontrolnej u 1 pacjentki stwierdzono zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych oraz u 1 chorej martwicę kości. W dłuższym okresie obserwacji nastąpiło 5 zgonów (4 na 20 osób w grupie kontrolnej oraz 1 na 20 osób w grupie badanej). Wszystkie zgony wystąpiły co najmniej 5,5 roku od rozpoczęcia terapii cyklofosfamidem. Przyczynami zgonów były: nagły zgon sercowy (n=3), zawał mięśnia sercowego (n=1) oraz sepsa (n=1).

Wnioski: Stosowanie GnRH-a u młodych kobiet z ciężkim toczniem rumieniowatym układowym wiąże się z istotnym ograniczeniem wystąpienia przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników.

Blumenfeld 2000

Cel: Zbadanie wpływu podawania GnRH-a podczas chemioterapii (cyklofosfamid (CTX) lub chlorambucyl) u pacjentek z toczniem rumieniowatym układowym (SLE). Autorzy publikacji podają, że u pacjentek z toczniem z zapaleniem nerek (*ang. lupus nephritis*), przedwczesna niewydolność jajników odnotowywana jest u połowy wszystkich leczonych CTX (terapia dożylnie podawanym CTX, w dawce 0,5-1 g / m²; CTX podawany co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące) kobiet - u około 100% kobiet w wieku powyżej 30 lat; około 50% kobiet w wieku od 20 do 30 lat i tylko u około 13% pacjentek młodszych niż 20 lat. Stwierdzają również, że brak menstruacji odnotowywany jest u 71% pacjentek leczonych doustnym cyklofosfamidem w porównaniu do 45% leczonych dożylnym CTX.

Metodyka: Do badania włączono 8 kobiet z chorobami autoimmunologicznymi (7 z SLE i 1 z zespołem nerczycowym), którym podawano domięśniowo GnRH-a (tryptorelina; Decapetyl C. R.) w dawce 3,75 mg co miesiąc. Wszystkie pacjentki musiały wyrazić świadomą zgodę na leczenie. GnRH-a podawano równolegle do chemioterapii (cyklofosfamid – 7 pacjentek lub chlorambucyl – 1 pacjentka) przez okres do 6 miesięcy. Badano stężenie FSH (folitropina), LH (lutropina), progesteronu, estradiolu przed, w trakcie i po terapii. Dodatkowo u wszystkich pacjentek wykonano przezpochwową lub przezbrzuszną sonografię (TVS) przed i po terapii. Włączone pacjentki (8 kobiet) porównano do 9 kobiet leczonych pulsacyjną terapią CTX lub chlorambucylem w związku z terapią SLE lub chorobami tkanki łącznej, które nie otrzymywały towarzyszącej terapii GnRH-a. Przedwczesna niewydolność jajników stwierdzana była w przypadku braku menstruacji, stężenia estradiolu poniżej 100 pmol/L oraz stężenia FSH wyższego niż LH, stężenia FSH powyżej 25 IU/L.

Wyniki: U żadnej z kobiet (0 na 8) przyjmujących GnRH-a nie odnotowano przedwczesnej niewydolności jajników ani hipergonadotropowego braku menstruacji, natomiast w grupie nie przyjmującej GnRH-a odnotowano 5 na 9 przypadków przedwczesnej niewydolności jajników (spośród nich 2 chore były w wieku powyżej 35 lat, a pozostałe 3 były starsze niż 23 lata). Epizody przedwczesnej niewydolności jajników czy hipergonadotropowego braku menstruacji pojawiały się w czasie od 3 do 6 lat po gonadotoksycznej chemioterapii.

Wnioski: Autorzy publikacji stwierdzają, że terapia GnRH-a dodana do terapii cyklofosfamidem czy chlorambucylem w przypadku pacjentów chorych na poważne choroby tkanki łącznej, w tym m. in. z nefropatią związaną ze SLE może przyczynić się do zachowania funkcji jajników u młodych kobiet w wieku reprodukcyjnym.

Blumenfeld 2011

Cel: Zbadanie wpływu podawania GnRH-a na minimalizację gonadotoksyczności związanej z terapią cyklofosfamidem, która zdaniem autorów publikacji dotyka około 50% pacjentek leczonych CTX.

Metodyka: Do retrospektywnej analizy włączono 44 pacjentki w wieku od 16 do 38 lat, które otrzymywały terapię CTX związaną z leczeniem chorób autoimmunologicznych. Pacjentki leczone były w związku z poważnymi chorobami tkanki łącznej (w zdecydowanej większości – u 34 pacjentek – rozpoznaniem był SLE), w okresie od lutego 1989 roku do stycznia 2009 w Hajfie, Izrael. 54,5% pacjentek było pochodzenia arabskiego, a pozostałe były pochodzenia żydowskiego. Pacjentki ze SLE leczone były wysokimi dawkami kortykosteroidów wraz z comiesięcznym CTX. Pacjentki, które po 6 miesiącach powyższej terapii osiągnęły dobrą kontrolę choroby przechodziły na stosowanie CTX co 3 miesiące, w innych przypadkach (nawrót choroby lub niewystarczająca kontrola objawów) pacjentki dostawały 4 kolejne, comiesięczne dawki CTX. Na zakończenie terapii CTX stosowano azatioprynę; w tym czasie większość pacjentek stosowała niskie dawki kortykosteroidów oraz hydroksychlorochinę (terapię związane z innymi chorobami uwzględnionymi w niniejszej publikacji były zbliżone do terapii SLE, szczególnie pod względem stosowania CTX – 6 comiesięcznych dawek i w przypadku braku kontroli choroby 3 do 6 dodatkowych dawek CTX). 33 spośród

44 włączonych do badania pacjentek otrzymywało comiesięczną dawkę GnRH-a (tryptorelina, Decapetyl CR; dawka miesięczna 3,75 mg, która uwalnia dziennie 0,1 mg leku), przed podaniem CTX, pozostałe 11 pacjentek nie przyjmowało GnRH-a. Stosowanie GnRH-a trwało do 6 miesięcy. Średnia wieku w ramieniu stosującym GnRH-a wynosiła 25,6 roku (mediana 26 lat, zakres 16 – 38 lat), natomiast w ramieniu kontrolnym średnia wieku wyniosła 30,1 lat (mediana 31,5, zakres 23-39). Średnia skumulowana dawka CTX wyniosła odpowiednio 8,92 g oraz 10,52 g. Funkcje jajników badano pomiędzy 1 i 10 rokiem po zakończeniu leczenia poprzez sprawdzanie występowania samoistnych krwawień menstruacyjnych, profilowanie stężenia hormonów (FSH, LH, estradiol i progesteron), USG jajników i endometrium oraz zajście w ciążę.

Wyniki: Wyniki były dostępne dla 42 pacjentek (2 opuściły Izrael, więc brak dla nich danych z pełnego okresu obserwacji). 30 spośród 31 uwzględnionych kobiet stosujących GnRH-a zachowało funkcje jajników, natomiast jedna, 37 letnia kobieta, wykazywała przedwczesną niewydolność jajników. W ramieniu kontrolnym 5 spośród 11 kobiet wykazywała przedwczesną niewydolność jajników. Średnia wieku kobiet z przedwczesną niewydolnością jajników wynosiła 32,2 lata, natomiast średnia wieku kobiet, u których powróciły cykliczne miesiączki wynosiła 26,35 roku.

Autorzy publikacji w celu minimalizacji wpływu wieku pacjentek na wyniki przeprowadzili dodatkową analizę danych uwzględniając jedynie pacjentki w wieku do 31 lat. W wyniku tego zabiegu średnia wieku w obu grupach wyniosła 25,6 roku (zakres 17-31 lat). Odsetek przedwczesnej niewydolności jajników w grupie kontrolnej pozostał na poziomie ok. 40% i był istotnie wyższy niż w grupie przyjmującej GnRH-a ($p < 0,05$). Różnice w długoterminowym funkcjonowaniu jajników pozostały istotne pomimo dostosowania grup pod względem wieku.

Pacjentki z zachowaną funkcją jajników otrzymały niższą skumulowaną dawkę CTX w porównaniu do pacjentek z przedwczesną niewydolnością jajników – 8,73 +/- 3,4 g vs 13,75 +/- 6,8 g ($p = 0,08$). Jednak średnia skumulowana dawka CTX w grupie badanej wynosiła 9,9 +/- 2,9 g, natomiast w grupie kontrolnej 10,4 g (należy zwrócić uwagę, że podane tu wyniki różnią się od wcześniej podanych przez autorów w innym miejscu publikacji – analitycy nie zidentyfikowali źródła wspomnianej różnicy). Z powodu różnic w skumulowanej dawce CTX pomiędzy porównywanymi grupami autorzy publikacji dostosowali porównywane grupy pod kątem tego parametru i uwzględnili jedynie pacjentki, które przyjęły łącznie mniej niż 15 g CTX. Po takiej modyfikacji średnia skumulowana dawka CTX w grupie badanej wyniosła 8,92 g, a w grupie kontrolnej 8,72 g. W tak dostosowanych grupach odsetek pacjentek z przedwczesną niewydolnością jajników wyniósł odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej 4,35% vs 37,5% ($p < 0,05$).

Podsumowując, autorzy publikacji stwierdzają, że pomimo dostosowania porównywanych grup zarówno pod względem wieku jak i skumulowanej dawki CTX występują istotne statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej GnRH-a pod względem zachowania funkcji jajników.

W grupie badanej doszło do **8 ciąż i 7 narodzin zdrowych noworodków** w porównaniu do **3 ciąż w grupie kontrolnej** (należy zwrócić uwagę na **liczebność porównywanych grup**: grupa badana – $n = 31$; grupa kontrolna – $n = 11$).

Bezpieczeństwo: Pacjentki z obu porównywanych grup doświadczały zdarzeń niepożądanych związanych z terapią, takich jak: mdłości, wymioty, zmęczenie i leukopenia. Podczas terapii cyklofosfamidem nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Jedyнным dodatkowym zdarzeniem związanym ze stosowaniem GnRH-a były uderzenia gorąca występujące u niewielkiej liczby pacjentek, wszystkie były łagodne i nie wymagały dodatkowego leczenia.

Wnioski: Interpretując wyniki badania należy mieć na uwadze opisane różnice pomiędzy porównywanymi grupami (szczególnie wyższy średni wiek pacjentek z grupy kontrolnej – 25,6 roku vs 30,1 roku), które to różnice mogą mieć znaczący wpływ na wyniki. Należy jednak dodać, że autorzy publikacji przeprowadzili porównania po dostosowaniu porównywanych grup pod względem różnic wieku oraz skumulowanej dawki CTX.

Autorzy publikacji stwierdzają, że stosowanie GnRH-a podczas terapii CTX zmniejsza związaną z jego stosowaniem gonadotoksyczność oraz odsetek przedwczesnej niewydolności jajników u młodych kobiet z SLE i innymi chorobami autoimmunologicznymi. Z tego powodu należy rozważyć i rekomendować każdej młodej kobiecie przed wszczęciem leczenia gonadotoksycznymi terapiami stosowanie GnRH-a.

Marder 2012

Cel: Zbadanie wpływu podawania GnRH-a podczas terapii CTX na poziom hormonu antymullerowskiego (AMH; marker rezerwy jajnikowej) u kobiet z toczniem rumieniowatym układowym (SLE). Badacze badali hipotezę, że u kobiet leczonych CTX poziom AMH będzie niższy względem kobiet leczonych CTX, którym podawano GnRH-a oraz kobiet nie leczonych CTX.

Metodyka: Do badania włączono 48 kobiet w wieku przedmenopauzalnym (średnia 33,1 roku) chorych na SLE (pacjentki z dostępną historią choroby oraz zamrożonymi próbkami surowicy z Michigan, USA). CTX podawany był dożylnie w początkowej dawce 500-700 mg/m², następnie kontynuowano stosowanie CTX do osiągnięcia nadiru białych krwinek na poziomie 2 do 4 000 komórek / m² w czasie od 10 do 14 dni po infuzji, bez względu na wiek czy ciężkość choroby. GnRH-a (leuprorelina) podawano domięśniowo w dawce 3,75 mg, co miesiąc, co najmniej 10 dni przed podaniem CTX (w celu uniknięcia narażenia na CTX w czasie początkowego, po podaniu GnRH-a, zwiększenia poziomu estrogenu). Pacjentki zostały retrospektywnie podzielone na 3 grupy: grupa I – pacjentki stosujące CTX (n=11), grupa II – pacjentki stosujące CTX oraz GnRH-a (n=10), grupa III – pacjentki nieleczone CTX (n=27). Poziomy AMH w surowicy dostosowano do wieku pacjentek, a następnie porównano pomiędzy grupami z wykorzystaniem nieparametrycznego testu sumy rang Wilcoxon. Na potrzeby niniejszej analizy uznano, że poziom odniesienia równy jest poziomowi z pierwszego pomiaru AMH (brak wcześniejszych danych).

Wyniki: Poziom AMH (ng/ml) w surowicy w ostatnim punkcie czasowym analizy był znacząco niższy w grupie I w porównaniu do grupy III (średnia \pm SD: 0,18 \pm 0,20 grupa I vs 1,33 \pm 1,59 grupa III; p = 0,015) oraz w stosunku do grupy II (średnia \pm SD : 0,86 \pm 1,06, p = 0,018). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami II i III. Wiek pacjentek miał wpływ na poziom AMH; centrując wiek na poziomie 30 lat (przy pomocy modelu regresji liniowej) poziom AMH w grupie II był 2,2 razy wyższy niż w grupie I, lecz wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej (p=0,11).

Wnioski: Poziom AMH u pacjentek otrzymujących CTX oraz GnRH-a był wyższy w porównaniu do pacjentek leczonych samym CTX, co według autorów publikacji sugeruje, że podawanie GnRH-a wraz z CTX zmniejsza uszkodzenie jajników powodowane stosowaniem CTX.

Harward 2011 (abstrakt konferencyjny)

Cel: Cyklofosfamid, czyli lek alkilujący stosowany w leczeniu ciężkich chorób autoimmunologicznych, powoduje niewydolność jajników. Celem badania było 1) retrospektywne zbadanie odsetka kobiet wśród chorych przyjmujących cyklofosfamid jednocześnie stosujących terapię na celu ochrony funkcjonalności jajników 2) zbadanie u jakiego odsetka kobiet przyjmowanie cyklofosfamidu powoduje przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników, 3) przeanalizowanie jak często kobiety przyjmujące cyklofosfamid są w stanie założyć pełne rodziny, 4) porównanie ilości ciąż przed i po terapii cyklofosfamidem.

Metodyka: Do badania włączono kobiety przyjmujące cyklofosfamid z powodu chorób reumatycznych przed 35 rokiem życia. Uczestniczki wypełniły formularz odnośnie przyjmowanej terapii cyklofosfamidem, woli posiadania dzieci w momencie postawienia diagnozy, stosowanych metod ochrony funkcji jajników (leuprorelina lub tabletki antykoncepcyjne), obecnego przebiegu i regularności miesiączek, przebiegu ewentualnych ciąż przed i po terapii cyklofosfamidem.

Wyniki: Analizą objęto 23 kobiety (średni wiek 32,9 lat (zakres 21-45), które rozpoczęły terapię cyklofosfamidem przy średnim wieku 25,1 lat (zakres 12-35)). Diagnozy obejmowały toczeń rumieniowaty układowy (n=19), twardzinę układową (n=1), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (n=2) oraz toczeń rumieniowaty układowy/twardzinę (n=1). Średnia przyjęta skumulowana dawka cyklofosfamidu wynosiła 21,000 mg (zakres 500 do 87,750 mg). Cyklofosfamid 3 chorym podawano doustnie, 16 dożylnie, a 4 na oba te sposoby. Leczenie cyklofosfamidem trwało poniżej 6 miesięcy u 5 kobiet (21,7%), 6-12 miesięcy u 7 (30,4%) oraz ponad 12 miesięcy u 11 (47,8%). Leuprorelinę przyjmowało 7 spośród leczonych kobiet, natomiast 3 stosowały tabletki antykoncepcyjne. Zatrzymanie miesiączki wystąpiło u 2 kobiet przed rozpoczęciem terapii cyklofosfamidem oraz u 8 po jej rozpoczęciu (średni wiek w momencie wystąpienia menopauzy wynosił 32,9 lat, menopauza następowała średnio po 7,75 lat (zakres 0-25) od rozpoczęcia terapii cyklofosfamidem). Wśród pozostałych 13 kobiet, u 8 (34,8%) regularna miesiączka powróciła po zakończeniu terapii cyklofosfamidem, u 5 powróciła miesiączka nieregularna. U kobiet, które przyjmowały leczenie nastawione na ochronę funkcji jajników częściej występowała regularna miesiączka (60%) niż u kobiet, które takiego leczenia nie przyjmowały (15,4%, p=0,02). Diagnoza choroby autoimmunologicznej ogranicza możliwość założenia rodziny zgodnie z pierwotnym planem. Trzydzieści trzy ciążę wystąpiły u badanych kobiet przed rozpoczęciem terapii cyklofosfamidem, a tylko 6 po tej terapii. Po leczeniu cyklofosfamidem nie stwierdzono nieprawidłowości w przebiegu ciąż, ani żadnych negatywnych konsekwencji u noworodków.

Wnioski: Stosowanie metod ochraniających funkcjonalność jajników u pacjentek z chorobami autoimmunologicznymi leczonych cyklofosfamidem poprawia regularność miesiączek w okresie po zaprzestaniu leczenia. Tym niemniej, regularne miesiączkowanie może nie przekładać się na płodność, i pomimo menstruacji bardzo niewiele ciąż wystąpiło u kobiet po zakończeniu terapii cyklofosfamidem. Większości pacjentek nie udało się zrealizować pragnień odnośnie liczby posiadanych dzieci. Konieczne są

dalsze badania pozwalające stwierdzić czy przyjmowanie terapii ochraniających funkcjonalność jajników przekłada się na zachowanie płodności.

Liang 2012 (poniższy opis opiera się jedynie na abstrakcie, pełny tekst publikacji dostępny jest w języku chińskim)

Cel: Ocena skuteczności analogów gonadotropin (GnRH-a) w ochronie jajników przed przedwczesną niewydolnością podczas stosowania cyklofosfamidu w terapii toczenia rumieniowatego układu (SLE).

Metodyka: Do badania włączono 28 pacjentek w wieku 35,3 +/- 2,4 (zakres 30-39). Pacjentki stosowały prednizon doustnie w dawce 1 mg / kg m. c. dziennie przez 8 tygodni, następnie dawka była zmniejszana o 10% co 10 dni. Cyklofosfamid podawany był dożylnie w dawce 200 mg, rozpuszczonej w 200 ml soli fizjologicznej, co drugi dzień przez 4 miesiące. W każdym tygodniu badano poziom białych krwinek; jeżeli liczba leukocytów była niższa od $3,5 \times 10^9/L$ stosowanie CTX było zawieszane do czasu powrotu liczby leukocytów do normy. Po wznowieniu stosowania CTX jego dawkowanie powinno wynosić 400 mg co tydzień. Wszystkim pacjentkom oferowano leczenie GnRH-a podawane podskórnie, raz w miesiącu w dawce 3,75 mg, które stosowano od początku terapii CTX, przez 3 miesiące. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy od ostatniego podania GnRH-a.

Wyniki: U wszystkich pacjentek doszło do zatrzymania miesiączki po podaniu GnRH-a. U 25 pacjentek doszło do powrotu miesiączkowania po 73 (zakres 69-82) dniach od ostatniego podania GnRH-a, natomiast u 3 pacjentek przez cały okres 6 miesięcy nie doszło do wznowienia miesiączkowania. Wśród 25 pacjentek, u których doszło do wznowienia miesiączkowania, u jednej doszło do ponownego zatrzymania miesiączkowania po 2 normalnych cyklach.

Wnioski: Autorzy publikacji wskazują, że leczenie GnRH-a podczas terapii CTX jest związane ze znacznym obniżeniem przedwczesnej niewydolności jajników u większości kobiet ze SLE.

5.1.3. Bezpieczeństwo stosowania

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii w rozpatrywanym wskazaniu na podstawie zidentyfikowanych badań pierwotnych opisano już w poprzednim rozdziale (5.1.2. *Wyniki*). Poniżej zgromadzone zostały dane na temat bezpieczeństwa stosowania leuproreliny, gosereliny oraz tryptoreliny na podstawie ChPL oraz odnalezionych komunikatów bezpieczeństwa.

Leuprorelina

o **Działania niepożądane na podstawie ChPL Lucrin Depot 3,75 mg**

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych octanu leuproreliny u pacjentek z endometriozą i mięśniakami macicy występujące bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), uszeregowane wg układów narządowych.

Tabela 7. Działania niepożądane u pacjentek z endometriozą, mięśniakami macicy zgłaszane podczas badań klinicznych na podstawie ChPL Lucrin Depot 3,75 mg

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała
	Często	Zmniejszenie masy ciała, hipercholesterolemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Chwiejność emocjonalna, zmniejszenie libido, bezsenność, depresja, nerwowość/niepokój
	Często	Stan splątania, wrogość, depresja jednobiegunowa, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
	Często	Parestezje, migrena, hipertonia
Zaburzenia oka	Często	Oslabienie wzroku, niedowidzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Układowe zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Zaparcia, nudności i wymioty, biegunka, suchość w jamie

		ustnej, ból brzucha, wzdęcie z oddawaniem gazów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Trądzik
	Często	Łysienie, wybroczyny, łojotok, wysypka, suchość skóry, nadmierna potliwość, hirsutyzm
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Artropatia, ból stawów, sztywność karku, ból pleców, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Bolesne lub trudne oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Zapalenie pochwy
	Często	Zmiany zan kowe piersi, wydzielina z dróg płciowych, ból piersi, ból w jamie miednicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęki, ból w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, pragnienie
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby

[źródło: ChPL Lucrin Depot 3,75 mg]

o **Komunikaty bezpieczeństwa**

W 2012 i 2013 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) dokonała zmiany w charakterystyce produktu leczniczego Lupron Depot 11,25 mg i Lupron Depot 3,75 mg (leuprorelina) w rozdziale działania niepożądane. Dodano informacje o:

- 1) Działaniach niepożądanych (po wprowadzeniu leku do obrotu, ang. *postmarketing*):
 - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: poważne polekowe uszkodzenie wątroby;
 - zaburzenia układu oddechowego – choroby śródmiąższowe płuc.
- 2) Ostrzeżeniach i środkach ostrożności:

Raporty po wprowadzeniu leku do obrotu donoszą o występowaniu drgawek u pacjentów przyjmujących leuprorelinę. Wśród tych osób znalazły się takie u których wywiad wykazał: drgawki, padaczkę, chorobę naczyń mózgowych, anomalie bądź nowotwory układu nerwowego, przyjmowanie leków mogących wywołać drgawki (bupropion, SSRI). Drgawki wystąpiły również u pacjentów u których wywiad nie wykazał żadnego z powyższych czynników.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm291032.htm>

Goserelina

o **Działania niepożądane na podstawie ChPL Zoladex 3,6 mg**

Ogólne

Obserwowano rzadkie przypadki reakcji typu nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie.

Opisywano bóle stawowe, parestezje, wysypki skórne o łagodnym przebiegu, zwykle ustępujące samoistnie bez konieczności przerwania leczenia.

Sporadycznie u pacjentów leczonych produktem Zoladex notowano zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego, objawiające się jako niedociśnienie lub nadciśnienie. Zmiany są na ogół przejściowe, ustępują w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. Bardzo rzadko była konieczna interwencja medyczna i trzeba było zaprzestać podawania leku.

Bardzo rzadko, po rozpoczęciu leczenia opisywano u pacjentów krwotoki do przysadki, podobnie jak po innych lekach należących do tej grupy.

Rzadko może wystąpić reakcja w miejscu wkłucia objawiająca się niewielkim zasinieniem.

Kobiety

Farmakologiczne działanie u kobiet wyraża się uderzeniami gorąca i poceniem, zmniejszeniem popędu płciowego, rzadko jednak jest konieczne przerwanie leczenia. Występowały bóle głowy, zmiany nastroju z

depresją włącznie, suchość pochwy i zmiany wielkości sutków. W początkowym okresie po zastosowaniu produktu Zoladex mogą wystąpić krwawienia z dróg rodnych o różnym nasileniu i czasie trwania. Zazwyczaj zmiany te występują w pierwszym miesiącu po podaniu leku. Krwawienia te są prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem stężenia estrogenów we krwi i mijają samoistnie.

Początkowo pacjentki z rakiem sutka mogą odczuwać przemijające nasilenie objawów związanych z chorobą podstawową, które należy leczyć objawowo. U kobiet z włókniakami może dojść do degeneracji tych zmian. U pacjentek z rakiem piersi, u których występują przerzuty do kości, w początkowym okresie leczenia, rzadko obserwuje się zwiększenie stężenia wapnia w surowicy.

Stosowanie analogów LHRH u kobiet może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Bardzo rzadko u kobiet leczonych analogami LHRH występuje menopauza, a cykl miesięczny nie powraca po zakończeniu terapii. Najprawdopodobniej w tych przypadkach wystąpienie menopauzy było zjawiskiem fizjologicznym nie związanym z zastosowaniem leku. Po zastosowaniu produktu Zoladex i gonadotropiny w rozrodzie wspomaganym może wystąpić zespół nadmiernej stymulacji owulacji (OHSS), tak jak podczas stosowania innych agonistów LHRH. W przypadku stosowania agonistów LHRH w postaci implantu podskórnego do uzyskania zahamowania czynności przysadki może być konieczne podanie większej dawki gonadotropiny w celu uzyskania pożądanego działania. Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji owulacji pacjentka powinna podczas prowadzenia leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, tak aby objawy świadczące o wystąpieniu tego zespołu były jak najwcześniej wykryte. Nasilenie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji może zależeć od stosowanej dawki gonadotropiny. W przypadku wystąpienia OHSS może być konieczne zaprzestanie podawania ludzkiej gonadotropiny łożyskowej. Po leczeniu agonistami LHRH obserwowano występowanie torbieli pęcherzyka Graafa i torbieli jajnika. Torbiele były najczęściej bezobjawowe, miały różną wielkość. Większość z nich ulegała samoistnej resorpcji.

- **Komunikaty bezpieczeństwa**
 - **Komunikat FDA z sierpnia 2009 r.**

W sierpniu 2009 r. agencja FDA opublikowała na swojej stronie komunikat dotyczący stosowania leku Zoladex; 3,6 mg; implant podskórny. W rozdziale działania niepożądane dodano informacje o:

1. Ostrzeżenia i środki ostrożności:
 - po stosowaniu produktu Zoladex odnotowano hiperglikemię, objawiającą się jako cukrzyca, lub pogorszenie glikemii – zalecana jest zatem kontrola poziomu glukozy we krwi u pacjentów przyjmujących Zoladex, oraz odpowiednia opieka medyczna w razie potrzeby.
2. Działania niepożądane:
 - bardzo rzadko występujące apopleksja i guzy przysadki;
 - tolerancja glukozy – zmniejszona tolerancja glukozy objawiająca się cukrzycą, lub pogorszeniem glikemii u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą;
 - odnotowano także zaburzenia psychiczne po zastosowaniu leku.
3. Informacja dla pacjenta – mężczyźni: stosowanie produktu Zoladex może spowodować spadek gęstości mineralnej kości, zaleca się stosowanie jednocześnie bifosfonianów, aby temu zapobiec; ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń glikemicznych zalecana jest kontrola poziomu cukru we krwi.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182245.htm>,
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm181141.htm>

- **Komunikat FDA z lipca 2013 r.**

W lipcu 2013 r. agencja FDA opublikowała na swojej stronie dane o nowych działaniach niepożądanych po zastosowaniu preparatu Zoladex; 3,6 mg; implant podskórny. Są to:

- trądzik (zazwyczaj w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia);
- wahania nastroju.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182245.htm>,
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm359843.htm>

○ **Komunikat FDA z października 2014 r.**

W październiku 2014 r. agencja FDA opublikowała komunikat dotyczący:

- wydłużenia odstępu QT

Terapia antyandrogenowa może spowodować wydłużenie odstępu QT. U pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie lub z ryzykiem wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów otrzymujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT lekarz prowadzący powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (zastoinowa niewydolność serca, częste zaburzenia elektrolitowe). Częste zaburzenia elektrolitowe powinny zostać skorygowane. Należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG i elektrolitów.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182245.htm>,
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm359843.htm>

○ **Komunikat FDA z lutego 2015 r.**

W lutym 2015 r. agencja FDA opublikowała komunikat dotyczący:

- urazów w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zoladex obserwowano urazy w miejscu wstrzyknięcia i uszkodzenie naczyniowe (w tym ból, krwiak, krwotok i wstrząs krwotoczny) wymagające transfuzji krwi i interwencji chirurgicznej. Należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu produktu Zoladex u pacjentów z niskim BMI i / lub pacjentów otrzymujących pełną dawkę leków przeciwzakrzepowych.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182245.htm>,
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm359843.htm>

Tryptorelina

○ **Działania niepożądane na podstawie ChPL Gonapeptyl Daily**

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), uszeregowane wg układów narządowych.

Tabela 8. Działania niepożądane na podstawie ChPL Gonapeptyl Daily

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Często	zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból brzucha, nudności
	Często	wzdęcie brzucha, wymioty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	ból pleców
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Często	poronienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	krwawienia z pochwy
	Często	ból w obrębie miednicy, zespół hiperstymulacji jajników, bolesne miesiączkowanie, torbiele jajników
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia
	Często	ból w miejscu wstrzyknięcia i (lub) reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne

[źródło: ChPL Gonapeptyl Daily]

○ **Komunikaty bezpieczeństwa**

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

5.1.4. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (bez daty początkowej do 22 kwietnia 2016 r.) w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy dwa opracowania wtórne (Clowse 2009, Henes 2012) oraz 7 badań pierwotnych (opisanych w 8 publikacjach: Brunner 2015, Mina 2013, Somers 2005, Blumenfeld 2000, Blumenfeld 2011, Marder 2012, Harvard 2011, Liang 2012) dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Nie wyszukano badań porównawczych III fazy nad zastosowaniem gosereliny, leuproreliny lub tryptoreliny w profilaktyce niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń). Wobec braku dowodów wyższej jakości w opracowaniu uwzględniono:

- 1 wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie II fazy dotyczące ustalania dawki tryptoreliny stosowanej w celu ochrony funkcji jajników u kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Brunner 2015, abstrakt konferencyjny Mina 2013);
- 1 zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne, prospektywne dla pacjentów przyjmujących GnRH-a, ale z historyczną grupą kontrolną, badające skuteczność leuproreliny w zapobieganiu przedwczesnemu wygaśnięciu funkcji jajników u młodych kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Somers 2005);
- 1 nierandomizowane, prospektywne badanie dotyczące skuteczności tryptoreliny w zachowaniu płodności i funkcjonowania jajników u kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Blumenfeld 2000);
- 3 badania retrospektywne dotyczące skuteczności gonadotropin w zachowaniu funkcji jajników u kobiet z chorobami autoimmunologicznymi leczonych cyklofosfamidem (Blumenfeld 2011, Marder 2012 oraz abstrakt konferencyjny Harvard 2011);
- 1 badanie jednoramienne dotyczące skuteczności gonadotropin w zachowaniu funkcji jajników u kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Liang 2008, publikacja w języku chińskim, jedynie abstrakt w języku angielskim).

Dostępne, ograniczone dane sugerują, że stosowanie GnRH-a u młodych kobiet z chorobami autoimmunologicznymi (zdecydowana większość odnalezionych badań dotyczyła pacjentek z toczeniem rumieniowatym układowym) wiąże się z istotnym ograniczeniem wystąpienia przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników oraz zwiększeniem szansy na regularne miesiączki w okresie po zaprzestaniu leczenia cyklofosfamidem. Dla osiągnięcia i utrzymania supresji jajników konieczne może być podawanie wysokich dawek leków, ale wydaje się, że są one dobrze tolerowane. Brakuje jednoznacznych danych pozwalających wnioskować w jaki sposób stosowanie GnRH-a wpływa na płodność i liczbę zakończonych sukcesem ciąż.

Bardzo ograniczone dane sugerują, że przyjmowanie GnRH-a może wpływać negatywnie na aktywność choroby podstawowej (związek nie jest jednak jasny), a także może wiązać się ze spadkiem gęstości mineralnej kości.

5.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnym na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), produkty lecznicze zawierające substancje czynne: leuprorelina, goserelina i tryptorelina są obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniach innych niż oceniane.

Tabela 9. Refundowane w Polsce leki zawierające substancje czynne leuprorelina, goserelina i tryptorelina w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Leuprorelinum			

Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	5909990075751	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	5909990634057		
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	5909990075768		
Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg	5909990836246		
Leuprostin, implant podskórny, 5 mg	5909990836277		
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg	5909990418015		
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	5909990686117		
Goserelinum			
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	5909990082315		
Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	5909990783212		
Triptorelinum			
Decapeptyl Depot, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	5909990366118		
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	5909990894413		
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	5909990486915		
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml	5909990707553		

[Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .48]

W tabeli poniżej przedstawiono poziom odpłatności pacjenta i płatnika publicznego za preparaty zawierające substancje czynne leuprorelina, goserelina i tryptorelina.

Tabela 10. Poziom odpłatności pacjenta i NFZ za preparaty zawierające substancje czynne leuprorelina, goserelina i tryptorelina

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Leuprorelinum						
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zest. (tacki)	770,63	841,25	815,68	ryczałt	35,17
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	1 540,04	1 665,13	1 631,36	ryczałt	52,97
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	1 zest. (tacki)	255,79	287,62	271,89	ryczałt	18,93
Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg	1 szt. (impl.)	217,49	246,95	246,95	ryczałt	3,20
Leuprostin, implant	1 szt. (impl.)	652,47	715,87	715,87	ryczałt	8,96

Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (leuprorelina, goserelina, triptorelina)

podskórny, 5 mg						
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 zest.	815,70	887,27	761,30	ryczałt	134,93
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	270,84	302,96	253,77	ryczałt	52,39
Goserelinum						
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	232,20	262,40	253,77	ryczałt	11,83
Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 amp.-strz.	773,63	844,40	815,68	ryczałt	38,32
Triptorelinum						
Decapeptyl Depot, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest. (1 amp. strz. proszku + 1 amp. sztrz. rozpuszczalnika)	232,47	262,68	253,77	ryczałt	12,11
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	746,28	815,68	815,68	ryczałt	9,60
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	275,40	307,76	253,77	ryczałt	57,19
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml	7 amp.-strz.a 1 ml	162,00	186,85	186,85	ryczałt	3,20

[Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .48]

6. Podsumowanie

6.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Dnia 22 kwietnia 2016 r. pismem z dnia 18 kwietnia 2016 r., znak PLA.4604.102.2016.1.ISU, AOTMiT otrzymała z Ministerstwa Zdrowia zlecenie dotyczące oceny skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania oraz relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (leuprorelina, goserelina, tryptorelina) we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL: profilaktyka niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń) w celu przygotowania w tym zakresie opinii Rady Przejrzystości i opinii Prezesa Agencji.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Stosowanie cyklofosfamidu oraz innych leków alkilujących w leczeniu zagrażających życiu chorób reumatycznych oraz ciężkich objawów chorób autoimmunologicznych, w tym m.in. tocznia rumieniowatego układowego (SLE), wiąże się z pojawieniem pierwotnej niewydolności jajników (POF), która u dużego odsetka pacjentów doprowadza do nieodwracalnego zatrzymania cyklu miesięczkowego i bezpłodności. Ryzyko wystąpienia POF jest związane ze skumulowaną dawką cyklofosfamidu oraz wiekiem kobiety w okresie ekspozycji.

Częstość występowania POF zarówno w populacji pacjentów z chorobami reumatycznymi jak i nowotworowymi leczonych cyklofosfamidem waha się w zakresie od 12% do 83%.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (bez daty początkowej do 22 kwietnia 2016 r.) w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy dwa opracowania wtórne (Clowse 2009, Henes 2012) oraz 7 badań pierwotnych (opisanych w 8 publikacjach: Brunner 2015, Mina 2013, Somers 2005, Blumenfeld 2000, Blumenfeld 2011, Marder 2012, Harvard 2011, Liang 2012) dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Nie wyszukano badań porównawczych III fazy nad zastosowaniem gosereliny, leuproreliny lub tryptoreliny w profilaktyce niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym leczonych cyklofosfamidem z powodu zagrażających życiu powikłań narządowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (np. w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, mieszanej choroby tkanki łącznej lub zapalenia naczyń). Wobec braku dowodów wyższej jakości w opracowaniu uwzględniono:

- 1 wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie II fazy dotyczące ustalania dawki tryptoreliny stosowanej w celu ochrony funkcji jajników u kobiet z toczniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Brunner 2015, abstrakt konferencyjny Mina 2013);

- 1 zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne, prospektywne dla pacjentów przyjmujących GnRH-a, ale z historyczną grupą kontrolną, badające skuteczność leuproreliny w zapobieganiu przedwczesnemu wygaśnięciu funkcji jajników u młodych kobiet z toczniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Somers 2005);

- 1 nierandomizowane, prospektywne badanie dotyczące skuteczności tryptoreliny w zachowaniu płodności i funkcjonowania jajników u kobiet z toczniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Blumenfeld 2000);

- 3 badania retrospektywne dotyczące skuteczności gonadotropin w zachowaniu funkcji jajników u kobiet z chorobami autoimmunologicznymi leczonych cyklofosfamidem (Blumenfeld 2011, Marder 2012 oraz abstrakt konferencyjny Harvard 2011);

- 1 badanie jednoramienne dotyczące skuteczności gonadotropin w zachowaniu funkcji jajników u kobiet z toczniem rumieniowatym układowym leczonych cyklofosfamidem (Liang 2008, publikacja w języku chińskim, jedynie abstrakt w języku angielskim).

Dostępne, ograniczone dane sugerują, że stosowanie GnRH-a u młodych kobiet z chorobami autoimmunologicznymi (zdecydowana większość odnalezionych badań dotyczyła pacjentek z toczeniem rumieniowatym układowym) wiąże się z istotnym ograniczeniem wystąpienia przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników (i to bez względu na wiek pacjentki jaki i przyjętą skumulowaną dawkę cyklofosfamidu) oraz zwiększeniem szansy na regularne miesiączki w okresie po zaprzestaniu leczenia cyklofosfamidem. Dla osiągnięcia i utrzymania supresji jajników konieczne może być podawanie wysokich dawek leków, ale wydaje się, że są one dobrze tolerowane. Brakuje jednoznacznych danych pozwalających wnioskować w jaki sposób stosowanie GnRH-a wpływa na płodność i liczbę zakończonych sukcesem ciąż.

Bardzo ograniczone dane sugerują, że przyjmowanie GnRH-a może wpływać negatywnie na aktywność choroby podstawowej (związek nie jest jednak jasny), a także może wiązać się ze spadkiem gęstości mineralnej kości.

Rekomendacje kliniczne

Kanadyjskie wytyczne PCRM/CFAS 2015 wskazują, że pomimo ograniczonych dowodów na skuteczność agonistów GnRH, w niektórych ośrodkach są one obecnie rutynowo stosowane podczas chemioterapii. Jednocześnie autorzy wytycznych rekomendują rozważenie zastosowania agonistów GnRH w celu ochrony komórek gonad przed wprowadzeniem chemioterapii skojarzonej, przy czym sugerują, że niezbędne są większe badania, aby lepiej ocenić skuteczność agonistów GnRH. Na konieczność stosowania środków ochrony płodności u kobiet otrzymujących cyklofosfamid zwrócili również uwagę rekomendacje BSR/BHPR 2013 (wytyczne akredytowane przez NICE). W przytoczonym opracowaniu wśród metod zapobiegających bezpłodności na skutek terapii cyklofosfamidem wymieniono konserwację przez zamrożenie oocytów i zarodków, stymulację hormonalną jajników lub stosowanie analogów GnRH, oraz wskazano, że największy wpływ na zachowanie płodności ma kombinacja tych metod. Z kolei amerykańskie ASRM uważa, że stosowanie analogów GnRH w ochronie jajników podczas chemioterapii jest w dalszym ciągu kontrowersyjne (dokument opublikowany w 2013 r.) oraz zaznacza, iż dalsze badania są niezbędne w celu ustalenia skuteczności tej terapii oraz określenia grupy pacjentów odnoszącej największą korzyść terapeutyczną z tego leczenia. W rezultacie, ASRM nie rekomenduje stosowania GnRH w celu zachowania płodności do czasu ustalenia ostatecznych dowodów na skuteczność tej terapii i zaleca stosowanie innych niż analogi GnRH opcji terapeutycznych. Rekomendacje ACR 2012 odradzają stosowanie cyklofosfamidu u pacjentek wyrażających chęć zachowania płodności i wskazują, iż korzystniejsze u takich osób jest leczenie mykofenolanem mofetylu. Co więcej, autorzy wytycznych nie osiągnęli konsensusu w kwestii stosowania analogu GnRH (leuproreliny) u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym otrzymujących cyklofosfamid w celu zachowania płodności. Natomiast belgijskie rekomendacje KDIGO 2012 w celu zachowania płodności rekomendują objęcie profilaktyką z zastosowaniem leuproreliny kobiet otrzymujących cyklofosfamid w trakcie leczenia nefropatii toczniowej.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianych substancji w przedmiotowym wskazaniu.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych

Tabela 11. Strategia wyszukiwania – PubMed – wyszukiwanie: 22.04.2016 r.

nr	Wyszukiwanie	Wynik
22	Search (autoimmune disease[MeSH Terms] AND (((((((((((((((((((Cytophosphan*[Title/Abstract] OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR Cyclophosphane*[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]) OR Cytozan[Title/Abstract])))) AND (((((((((((((((((((TAP 144[Title/Abstract] OR TAP-144[Title/Abstract]) OR TAP144[Title/Abstract]) OR A 43818[Title/Abstract]) OR A-43818[Title/Abstract]) OR A43818[Title/Abstract])))) OR Lupron[Title/Abstract]) OR Enantone*[Title/Abstract]) OR Leuprorelin*[Title/Abstract]) OR Leuprolid*[Title/Abstract]) OR "Leuprolide"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((ICI 118630[Title/Abstract]) OR ICI118630[Title/Abstract]) OR ICI-118630[Title/Abstract]) OR Zoladex[Title/Abstract]) OR Gosereлин*[Title/Abstract]) OR "Gosereлин"[Mesh]) OR ("Triptorelin Pamoate"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Triptorelin*[Title/Abstract]) OR CL 118532[Title/Abstract]) OR CL-118532[Title/Abstract]) OR CL118532[Title/Abstract]) OR Decapeptyl*[Title/Abstract]) OR Trelstar[Title/Abstract]) OR AY 25650[Title/Abstract]) OR AY-25650[Title/Abstract]) OR AY25650[Title/Abstract]) OR Wy 42462) OR Wy-42462[Title/Abstract]) OR Wy42462[Title/Abstract]) OR D-Trp-6-LH-RH[Title/Abstract]))))	6
21	Search autoimmune disease[MeSH Terms]	407724
20	Search (((((((((((((((((((Cytophosphan*[Title/Abstract] OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR Cyclophosphane*[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]) OR Cytozan[Title/Abstract])))) AND (((((((((((((((((((TAP 144[Title/Abstract] OR TAP-144[Title/Abstract]) OR TAP144[Title/Abstract]) OR A 43818[Title/Abstract]) OR A-43818[Title/Abstract]) OR A43818[Title/Abstract])))) OR Lupron[Title/Abstract]) OR Enantone*[Title/Abstract]) OR Leuprorelin*[Title/Abstract]) OR Leuprolid*[Title/Abstract]) OR "Leuprolide"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((ICI 118630[Title/Abstract]) OR ICI-118630[Title/Abstract]) OR Zoladex[Title/Abstract]) OR Gosereлин*[Title/Abstract]) OR "Gosereлин"[Mesh]) OR ("Triptorelin Pamoate"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Triptorelin*[Title/Abstract]) OR CL 118532[Title/Abstract]) OR CL-118532[Title/Abstract]) OR CL118532[Title/Abstract]) OR Decapeptyl*[Title/Abstract]) OR Trelstar[Title/Abstract]) OR AY 25650[Title/Abstract]) OR AY-25650[Title/Abstract]) OR AY25650[Title/Abstract]) OR Wy 42462) OR Wy-42462[Title/Abstract]) OR Wy42462[Title/Abstract]) OR D-Trp-6-LH-RH[Title/Abstract]))))	139
19	Search (((((((((((((((((((Cytophosphan*[Title/Abstract] OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR Cyclophosphane*[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]) OR Cytozan[Title/Abstract])))) OR "Cyclophosphamide"[Mesh]	65829
18	Search (((((((((((((((((((Cytophosphan*[Title/Abstract] OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR Cyclophosphane*[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]) OR Cytozan[Title/Abstract])	43318
17	Search "Cyclophosphamide"[Mesh]	48826
16	Search (((((((((((((((((((TAP 144[Title/Abstract] OR TAP-144[Title/Abstract]) OR TAP144[Title/Abstract]) OR A 43818[Title/Abstract]) OR A-43818[Title/Abstract]) OR A43818[Title/Abstract])))) OR Lupron[Title/Abstract]) OR Enantone*[Title/Abstract]) OR Leuprorelin*[Title/Abstract]) OR Leuprolid*[Title/Abstract]) OR "Leuprolide"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((ICI 118630[Title/Abstract]) OR ICI118630[Title/Abstract]) OR ICI-118630[Title/Abstract])))) OR Zoladex[Title/Abstract]) OR Gosereлин*[Title/Abstract]) OR "Gosereлин"[Mesh]) OR ("Triptorelin Pamoate"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Triptorelin*[Title/Abstract]) OR CL 118532[Title/Abstract]) OR CL-118532[Title/Abstract]) OR CL118532[Title/Abstract]) OR Decapeptyl*[Title/Abstract]) OR Trelstar[Title/Abstract]) OR AY 25650[Title/Abstract]) OR AY-25650[Title/Abstract]) OR AY25650[Title/Abstract]) OR Wy 42462) OR Wy-42462[Title/Abstract]) OR Wy42462[Title/Abstract]) OR D-Trp-6-LH-RH[Title/Abstract]))))	6492
15	Search ("Triptorelin Pamoate"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Triptorelin*[Title/Abstract]) OR CL 118532[Title/Abstract]) OR CL-118532[Title/Abstract]) OR CL118532[Title/Abstract]) OR Decapeptyl*[Title/Abstract]) OR Trelstar[Title/Abstract]) OR AY 25650[Title/Abstract]) OR AY-25650[Title/Abstract]) OR AY25650[Title/Abstract]) OR Wy 42462) OR Wy-42462[Title/Abstract]) OR Wy42462[Title/Abstract]) OR D-Trp-6-LH-RH[Title/Abstract]))	1959

	25650[Title/Abstract] OR AY25650[Title/Abstract] OR Wy 42462) OR Wy-42462[Title/Abstract] OR Wy42462[Title/Abstract] OR D-Trp-6-LH-RH[Title/Abstract])	
14	Search ((((((((((Triptorelin*[Title/Abstract] OR CL 118532[Title/Abstract] OR CL-118532[Title/Abstract] OR CL118532[Title/Abstract] OR Decapeptyl*[Title/Abstract] OR Trelstar[Title/Abstract] OR AY 25650[Title/Abstract] OR AY-25650[Title/Abstract] OR AY25650[Title/Abstract] OR Wy 42462) OR Wy-42462[Title/Abstract] OR Wy42462[Title/Abstract] OR D-Trp-6-LH-RH[Title/Abstract])	1959
13	Search "Triptorelin Pamoate"[Mesh]	1728
12	Search ((((((ICI 118630[Title/Abstract] OR ICI118630[Title/Abstract] OR ICI-118630[Title/Abstract])) OR Zoladex[Title/Abstract] OR Gosereлин*[Title/Abstract] OR "Gosereлин"[Mesh]	1779
11	Search ((ICI 118630[Title/Abstract] OR ICI118630[Title/Abstract] OR ICI-118630[Title/Abstract]	47
10	Search Zoladex[Title/Abstract]	381
9	Search Gosereлин*[Title/Abstract]	857
8	Search "Gosereлин"[Mesh]	1521
7	Search ((((((((((TAP 144[Title/Abstract] OR TAP-144[Title/Abstract] OR TAP144[Title/Abstract] OR A 43818[Title/Abstract] OR A-43818[Title/Abstract] OR A43818[Title/Abstract])) OR Lupron[Title/Abstract] OR Enantone*[Title/Abstract] OR Leuprorelin*[Title/Abstract] OR Leuprolid*[Title/Abstract] OR "Leuprolide"[Mesh]	3197
6	Search ((((((TAP 144[Title/Abstract] OR TAP-144[Title/Abstract] OR TAP144[Title/Abstract] OR A 43818[Title/Abstract] OR A-43818[Title/Abstract] OR A43818[Title/Abstract]	40
5	Search Lupron[Title/Abstract]	155
4	Search Enantone*[Title/Abstract]	22
3	Search Leuprorelin*[Title/Abstract]	407
2	Search Leuprolid*[Title/Abstract]	1680
1	Search "Leuprolide"[Mesh]	2647

-----//

Tabela 12. Strategia wyszukiwania – Embase – wyszukiwanie: 22.04.2016 r.

nr	Wyszukiwanie	Wynik
1	*leuprorelin/	2704
2	"Leuprolid*".ti,ab.	2251
3	"Leuprorelin*".ti,ab.	602
4	"Enantone*".ti,ab.	33
5	Lupron.ti,ab.	277
6	"TAP 144".ti,ab.	49
7	"TAP144".ti,ab.	0
8	"TAP-144".ti,ab.	49
9	"A 43818".ti,ab.	0
10	"A43818".ti,ab.	0
11	"A-43818".ti,ab.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	4089
13	*gosereлин/	1605
14	"Gosereлин*".ti,ab.	1246
15	Zoladex.ti,ab.	447
16	"ICI 118630".ti,ab.	17
17	"ICI118630".ti,ab.	1
18	"ICI-118630".ti,ab.	17
19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	2269
20	*triptorelin/	1357
21	"Triptorelin*".ti,ab.	954
22	"Decapeptyl*".ti,ab.	269
23	Trelstar.ti,ab.	5
24	"CL 118532".ti,ab.	0

25	"CL118532".ti,ab.	0
26	"CL-118532".ti,ab.	0
27	"AY 25650".ti,ab.	0
28	"AY25650".ti,ab.	0
29	"AY-25650".ti,ab.	0
30	"Wy 42462".ti,ab.	0
31	"Wy42462".ti,ab.	0
32	"Wy-42462".ti,ab.	0
33	"D-Trp-6-LH-RH".ti,ab.	34
34	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	1915
35	12 or 19 or 34	7587
36	*cyclophosphamide/	27976
37	"Cytophosphan*".ti,ab.	1
38	"Cyclophosphamid*".ti,ab.	47604
39	"Cyclophosphane*".ti,ab.	68
40	Endoxan.ti,ab.	175
41	Neosar.ti,ab.	25
42	"NSC 26271".ti,ab.	0
43	"NSC26271".ti,ab.	0
44	"NSC-26271".ti,ab.	0
45	"B 518".ti,ab.	21
46	"B518".ti,ab.	6
47	"B-518".ti,ab.	21
48	Procytox.ti,ab.	1
49	Sendoxan.ti,ab.	1
50	Cytoxan.ti,ab.	637
51	36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50	59837
52	35 and 51	183
53	exp autoimmune disease/	381141
54	52 and 53	14

Tabela 13. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library – wyszukiwanie: 22.04.2016 r.

nr	Wyszukiwanie	Wynik
34	#33 and #34	1
33	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	12430
32	#20 and #31	101
31	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	8744
30	"B 518" or "B518" or "B-518" or "NSC 26271" or "NSC26271" or "NSC-26271"	22
29	Cytoxan	182
28	Sendoxan	6
27	Procytox	6
26	Neosar	13
25	Endoxan	21
24	Cyclophosphane*	5
23	Cyclophosphamid*	8363
22	Cytophosphan*	5
21	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4055
20	#8 or #13 or #19	2120
19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18	591

18	"CL 118532" or "CL118532" or "CL-118532" or "AY25650" or "AY25650" or "AY-25650" or "Wy 42462" or "Wy42462" or "Wy-42462" or "D-Trp-6-LH-RH"	7
17	Trelstar	2
16	Decapeptyl*	90
15	Triptorelin*	571
14	MeSH descriptor: [Triptorelin Pamoate] explode all trees	295
13	#9 or #10 or #11 or #12	821
12	"ICI 118630" or "ICI118630" or "ICI-118630"	8
11	Zoladex	258
10	Goserelin*	747
9	MeSH descriptor: [Goserelin] explode all trees	387
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	937
7	"A 43818" or "A43818" or "A-43818"	2
6	"TAP 144" or "TAP144" or "TAP-144"	13
5	Lupron	58
4	Enantone*	16
3	Leuprorelin*	389
2	Leuprolid*	754
1	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	493

7.2. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
Bączkowski 2012	Bączkowski T, Kurzawa R, Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych. Przewodnik Lekarza 2012;1: 154-158.
Blumenfeld 2011	Blumenfeld Z, Mischari O, Schultz N, Boulman N, Ba bir-Gurman A. Gonadotropin releasing hormone agonists may minimize cyclophosphamide associated gonadotoxicity in SLE and autoimmune diseases. Semin Arthritis Rheum. 2011 Dec;41(3):346-52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.008. Epub 2011 Aug 24.
Litwiniuk 2007	Litwiniuk M, Niwińska A. Macierzyństwo kobiet leczonych wcześniej z powodu raka piersi. Onkologia w Praktyce Klinicznej Tom 3, nr 1, 23–27.
Marder 2012	Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, Christman GM, Somers EC. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. Gynecol Endocrinol. 2012 Aug;28(8):624-7. doi: 10.3109/09513590.2011.650752. Epub 2012 Feb 2.
Radwan 2011	Radwan J, Wolczyński S (red.). Niepłodność i rozród wspomagany. Termedia 2011, Poznań.
Somers 2005	Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. Arthritis Rheum. 2005 Sep;52(9):2761-7.
Rekomendacje kliniczne	
ACR 2012	A amerykańskie wytyczne American College of Rheumatology, 2012 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437757/pdf/nihms393854.pdf
ASRM 2013	A amerykańskie wytyczne American Society for Reproductive Medicine, 2013 http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2813%2902957-9/pdf https://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Ethics_Committee_Reports_and_State_ments/FertilityPreservation.pdf
BSR/BHPR 2013	Brytyjskie wytyczne British Society for Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology, 2013 http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2014/2/2014vasculitisfull_guidelines_new.pdf
KDIGO 2012	Belgijskie wytyczne Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012 http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf
PCRM/CFAS 2015	Kanadyjskie wytyczne Pacific Centre for Reproductive Medicine/Canadian Fertility & Andrology Society, 2015 http://pacificfertility.ca/wp-content/uploads/2015/07/Fertility-Preservation-CFAS-Guidelines.pdf
Analiza kliniczna	
Blumenfeld 2000	Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy; Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M; Lupus. 2000;9(6):401-5.
Blumenfeld 2011	Gonadotropin releasing hormone agonists may minimize cyclophosphamide associated gonadotoxicity in SLE and autoimmune diseases; Blumenfeld Z, Mischari O, Schultz N, Boulman N, Balbir-Gurman A; Semin Arthritis Rheum. 2011 Dec;41(3):346-52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.008. Epub 2011 Aug 24.
Brunner 2015	Randomized, double-blind, dose-escalation trial of triptorelin for ovary protection in childhood-onset systemic lupus erythematosus; Brunner HI, Silva CA, Reiff A, Higgins GC, Imundo L, Williams CB, Wallace CA, Aikawa NE, Nelson S, Klein-Gitelman MS, Rose SR.; Arthritis Rheumatol. 2015 May;67(5):1377-85. doi: 10.1002/art.39024.
Clowse 2009	Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis; Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, Bastian LA; J Womens Health (Larchmt). 2009 Mar;18(3):311-9. doi: 10.1089/jwh.2008.0857.
Harward 2011	Few Pregnancies After Cyclophosphamide Treatment Despite Preserved Ovarian Function.; Lindsey E. Harward, Kate Mitchell, Lisa G. Criscione-Schreiber and Megan E. B. Clowse, Charleston, SC, Durham, NC; ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2011; Presentation Number: 2286
Henes 2012	Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT network; Henes M, Henes JC, Neunhoeffer E, Von Wolff M, Schmalzing M, Kötter I, Lawrenz B.; Lupus. 2012 Aug;21(9):953-8. doi: 10.1177/0961203312442753. Epub 2012 Mar 21.
Liang 2008	Role of gonadotropin releasing hormone analogues for ovarian protection in systemic lupus erythematosus patients treated with cyclophosphamide; Liang LQ, Qiu Q, Yang XY, Xu HS, Ye YJ, Zhan ZP, Lian F, Chen DY; Zhonghua yi xue za zhi [2008, 88(15):1009-1011]
Marder 2012	Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients; Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, Christman GM, Somers EC; Gynecol Endocrinol. 2012 Aug;28(8):624-7. doi: 10.3109/09513590.2011.650752. Epub 2012 Feb 2.
Mina 2013	Phase 2 Trial On Triptorelin For Ovary Protection In Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus; Rina Mina et al; ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2013; Presentation Number: 2675
Sommers 2015	Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus; Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ.; Arthritis Rheum. 2005 Sep;52(9):2761-7.