

Liečivo ganirelix (Orgalutran) na prevenciu predčasného nárastu hladiny luteinizačného hormónu u žien, ktoré podstupujú riadenú ovariálnu hyperstimuláciu pri metódach asistovanej reprodukcie

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38254

ATC skupina:
H01CC01

ŠÚKL kód:
05981

Publikované dňa:
13.08.2026

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Orgalutran v indikácii prevencie predčasného nárastu hladiny luteinizačného hormónu u žien, ktoré podstupujú riadenú ovariálnu hyperstimuláciu pri metódach asistovanej reprodukcie, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá zľave vo výške ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 20,88 €/balenie a ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške 19,13 €/balenie. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2025.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Neplodnosť alebo porucha plodnosti je definovaná ako neschopnosť páru počať spontánne pri pravidelnom nechránenom pohlavnom styku v dĺžke trvania viac ako 12 mesiacov. Príznaky neplodnosti sú skôr spojené s podkladovým ochorením, ktoré spôsobuje neplodnosť. Na liečbu neplodnosti sa používa aj kontrolovaná ovariálna stimulácia v rámci metód asistovanej reprodukcie.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **GAN** = ganirelix
Liek Orgalutran nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. advanced therapy medicinal product).
- Komparátormi sú režimy:
 - **CET** = cetorelix
 - **TRIP** = triptorelín

Klinický dôkaz a jeho limitácie

GAN preukázal aspoň podobný prínos v porovnaní s TRIP. Podobný prínos preukázal na základe štúdie Fischl et al. (2001), dizajnovanú na preukázanie non-inferiority GAN voči TRIP. GAN preukázal podobný prínos v porovnaní s CET. Podobný prínos preukázal na základe štúdie Wilcox et al. (2005), dizajnovanú na preukázanie non-inferiority GAN voči CET.

- V štúdií Fischl et al. (2001) nebol **v ukazovateli počtu dosiahnutých folikulov v deň podania ľudského choriového gonádotropínu (hCG)** preukázaný významný rozdiel medzi ramenami (v ramene GAN bolo evidovaných 10,1 folikulov $\pm 4,6 \geq 11$ mm a v ramene TRIP 10,7 $\pm 4,9 \geq 11$ mm).
- V štúdií Wilcox et al. (2005) nebol **v ukazovateli počtu dosiahnutých oocytov v deň podania hCG** preukázaný významný rozdiel medzi ramenami (v ramene GAN bolo evidovaných 11,0 folikulov ≥ 14 mm a v ramene CET 9,0 ≥ 14 mm).
- V štúdií Fischl et al. (2001) nebol **v ukazovateli poklesu koncentrácie luteinizačného hormónu (LH) na 6. deň liečby folikulostimulačnými hormónmi (FSH)** preukázaný významný rozdiel medzi ramenami (v ramene GAN predstavovala koncentrácia LH 1,7 IU/ml (0,7 – 7,6) a v ramene TRIP 0,8 (<0,6 – 2,4).
- V štúdií Wilcox et al. (2005) nebol **v ukazovateli poklesu koncentrácie LH v deň podania hCG** preukázaný významný rozdiel medzi ramenami (koncentráciu LH <5 IU/l dosiahlo 96,6 % pacientok v ramene GAN a 97,7 % v ramene CET).
- V štúdií Fischl et al. (2001) nebol **v ukazovateli počtu získaných oocytov** preukázaný významný rozdiel medzi ramenami (v ramene GAN 7,9 oocytu $\pm 5,1$ a v ramene TRIP 9,6 oocytu $\pm 6,8$).
- V štúdií Wilcox et al. (2005) nebol **v ukazovateli počtu získaných oocytov** preukázaný významný rozdiel medzi ramenami (v ramene GAN 13,0 oocytu (3,0 – 34,0) a v ramene CET 12,0 oocytu (2,0 – 47,0).

- V štúdií Fischl et al. (2001) nebol **v ukazovateli počtu získaných embryí** preukázaný významný rozdiel (v ramene GAN 4,0 embryí $\pm$ 3,0 a v ramene TRIP 4,7 embryí $\pm$ 3,0).
- V štúdií Wilcox et al. (2005) nebol **v ukazovateli počtu získaných embryí** preukázaný významný rozdiel medzi ramenami (v ramene GAN 5,5 embryí (1,0 – 23,0) a v ramene CET 5,0 embryí (1,0 – 23,0)).
- **Analýza kvality života** nebola v reportovaných štúdiách sledovaná a DR nepredložil žiadne ďalšie štúdie, ktoré by kvalitu života hodnotili.
- **Analýza bezpečnosti** v štúdií Fischl et al. (2001) preukázala nasledovné výsledky: Aspoň jedna stredná alebo závažná nežiaduca udalosť (AE; z angl. adverse event) po 1 h od podania injekcie bola reportovaná v 11,9 % prípadov v ramene GAN a v 24,1 % prípadov v ramene TRIP. Po 4 h sa vyskytli v 5,1 % prípadov v ramene GAN a v 16,2 % prípadov v ramene TRIP a po 24 h v 4,6 % prípadov v ramene GAN a v 9,5 % v ramene TRIP. Medzi najčastejšie reportované AE patrilo začervenanie (5,9 % prípadov v ramene GAN a 10,2 % v ramene TRIP) a bolesť (3,2 % v ramene GAN a 10,2 % v ramene TRIP). Po 4 h väčšina AE odznela, okrem vytvorenia modriny (1,9 % v ramene GAN a 10,5 % v ramene TRIP).
- **Analýza bezpečnosti** v štúdií Wilcox et al. (2001) preukázala nasledovné výsledky: AE súvisiace s liečbou hlásilo 28,4 % pacientok v skupine s GAN a 34,5 % pacientok v skupine s CET. Najčastejšou AE bola v oboch ramenách abdominálna distenzia, ktorá sa vyskytla u 12,5 % pacientok v ramene s GAN a 11,5 % pacientok v ramene s CET. V skupine s CET boli hlásené 3 závažné AE súvisiace s liečbou (štípanie v mieste vpichu, mimomaternicové tehotenstvo a retencia moču). V skupine s GAN boli hlásené 4 závažné AE súvisiace s liečbou (ovariálny hyperstimulačný syndróm, bolesť maternicovej adnexe, bolesť hlavy a chrípka) a jedna veľmi závažná udalosť (mimomaternicové tehotenstvo). V oboch liečebných ramenách boli všetky ostatné AE súvisiace s liečbou klasifikované ako mierne alebo stredne závažné.
- **Internú a externú validitu považujeme za akceptovateľnú pre preukázanie prínosu GAN voči komparátorom TRIP a CET.** Medzi najväčšie limitácie oboch štúdií patrí ich otvorený dizajn a ich starší vek publikácie, ktorý môže mať za následok potenciálne metodické rozdiely v procesoch použitých v štúdiách a súčasnou klinickou praxou.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **GAN pri požadovanej výške úhrady vo výške 19,13 €/balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol GAN voči CET inkrementálne náklady vo výške -0,04 € na priemerný liečebný cyklus. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa nastavenia NIHO je za relevantný komparátor považovaný aj TRIP, ktorý bol do analýzy minimalizácie nákladov (CMA) doplnený. V nastavení NIHO dosiahol GAN voči TRIP inkrementálne náklady vo výške 98,14 € na priemerný liečebný cyklus.

Aby bol liek Orgalutran nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 20,88 €/balenie a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške 19,13 €/balenie.

- **Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku.** To znamená, že nevnímame zásadné riziko, že by pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade neboli v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Orgalutran pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Orgalutran ako úsporu vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu populácie vhodnej na liečbu liekom Orgalutran.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov VZP na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	7
Informácie o dokumente	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	13
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	13
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	14
3.3. Opis intervencie (B0001)	16
3.4. Registrácia technológií (A0020)	16
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	17
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	17
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	17
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	18
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	19
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	19
4.2. Výsledky účinnosti	20
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	22
4.4. Výsledky bezpečnosti	23
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	24
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	25
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	25
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	26
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	27
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	28
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	28
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	30
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	31
7.1. Etická analýza	31
7.2. Organizačné aspekty	32
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	32
7.4. Právne aspekty	33
8. Zdroje	34
9. Apendix	35
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	35
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	35

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	9
Tabuľka 2: Počty pacientov liečených liečivami cetorelix a triptorelín podľa NCZI v SR v rokoch 2021-2023	17
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	19
Tabuľka 4: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	26
Tabuľka 5: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	27
Tabuľka 6: Zhrnutie dát o liekoch Cetrotide, Ganirelix Gedeon Richter a Diphereline	29
Tabuľka 7: Predpokladaný počet spotreby balení lieku Orgalutran podľa žiadosti DR	29
Tabuľka 8: Výpočet populácie vhodnej na liečbu liekom Orgalutran podľa nastavenia NIHO	29
Tabuľka 9: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	30

Obrázky

Obrázok 1: Prehľad najčastejších patologických stavov spojených s infertilitou	14
Obrázok 2: Schematický prehľad smernice „stimulácia vaječníkov pre IVF/ICSI“ podľa ESHRE (2020)	16
Obrázok 3: Ukazovateľ veľkosti folikulov v časovom bode podania hCG v štúdií Fischl et al. (2001)	20
Obrázok 4: Porovnanie ukazovateľov stimulácie v štúdií Wilcox et al. (2005)	20
Obrázok 5: Koncentrácie sérových hormónov v rôznych časových bodoch v štúdií Fischl et al. (2001)	21
Obrázok 6: Počet pacientok podľa koncentrácie LH v deň podania hCG v štúdií Wilcox et al. (2005)	21
Obrázok 7: Klinické ukazovatele v štúdií Fischl et al. (2001)	22
Obrázok 8: Miera otehotnenia v štúdií Wilcox et al. (2005)	22
Obrázok 9: Počet a percentuálny podiel pacientov s akýmikoľvek strednými alebo závažnými nežiaducimi udalosťami (AE) v štúdií Fischl et al. (2001)	23

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AFC	Počet antrálnych folikulov (z angl. antral follicle count)
AMH	anti-Müllerov hormón
ART	Metódy asistovanej reprodukcie (z angl. assisted-reproduction technology)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek považovaný za inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis)
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CET	Cetrorelix
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis)
COS/COH	Riadená ovariálna stimulácia/hyperstimulácia (z angl. controlled ovarian stimulation/hyperstimulation)
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
ESHRE	Európska spoločnosť pre humánnu reprodukciu a embryológiu (z angl. European Society of Human Reproduction and Embryology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor lieku
FOLA	Folitropín alfa
FOLB	Folitropín beta
FSH	Folikulostimulačný hormón
GAN	Ganirelix
GnRH	Hormón uvoľňujúci gonadotropín (z angl. Gonadotropin-releasing hormone)
hCG	Ľudský choriový gonadotropín (z angl. Human choriongonadotropin)
HDP	Hrubý domáci produkt
hMG	Ľudský menopauzálny gonadotropín (z angl. Human menopausal gonadotropin)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie

IU	Medzinárodná jednotka (z angl. international unit)
IVF	<i>in vitro</i> fertilizácia
LH	Luteinizačný hormón
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OHSS	Ovariálny hyperstimulačný syndróm
OPU	Ovariálna punkcia
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
SAE	Závažné nežiaduce udalosti (z angl. severe adverse events)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TRIP	Triptorelín
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organisation)
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	10.12.2025 (09.12.2025 DR odpovedal na Výzvu na doplnenie č. 1)
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	18.06.2026 - 17.07.2026 (17.06.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 17.07.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	13.08.2026
Celkové trvanie hodnotenia	247 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Ing. Jana Juráková, PhD.

Rola autorov: VV je prvým autorom hodnotenia; JJ je druhou autorkou hodnotenia.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Varga V., Juráková J.: Liečivo ganirelix (Orgalutran) na prevenciu predčasného nárastu hladiny luteinizačného hormónu u žien, ktoré podstupujú riadenú ovariálnu hyperstimuláciu pri metódach asistovanej reprodukcie. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL212; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordináčnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • N97 Ženská neplodnosť • Z31.1 Umelé oplodnenie • Z31.2 Oplodnenie <i>in vitro</i> (v skúmavke) Populácia podľa EMA¹: • Orgalutran je indikovaný na prevenciu predčasného nárastu hladiny luteinizačného hormónu (LH) u žien, ktoré podstupujú riadenú ovariálnu hyperstimuláciu (COH) pri metódach asistovanej reprodukcie (ART). • V klinických štúdiách sa Orgalutran použil s rekombinantným ľudským folikuly stimulujúcim hormónom (FSH) alebo korifolitropínom alfa, trvalo pôsobiacim stimulantom folikulov. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Orgalutran je indikovaný na prevenciu predčasného nárastu hladiny luteinizačného hormónu (LH) u žien, ktoré podstupujú riadenú ovariálnu hyperstimuláciu (COH) pri metódach asistovanej reprodukcie (ART). • V klinických štúdiách sa Orgalutran použil s rekombinantným ľudským folikuly stimulujúcim hormónom (FSH) alebo korifolitropínom alfa, trvalo pôsobiacim stimulantom folikulov. • Hradená liečba sa môže indikovať na schválenom pracovisku pre IVF ako prevenciu predčasnej ovulácie u pacientiek podstupujúcich kontrolovanú ovariálnu stimuláciu, po ktorej nasleduje odber oocytov. • Preskripčné obmedzenie: GYN, RPM
Intervencia (Intervention)	
	Ganirelix
Komparátor (Comparator)	
	Cetrorelix Triptorelín

¹ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita - Inhibícia predčasného nárastu LH - Počet získaných oocytov - Počet získaných a prenesených embryí Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D² a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

² [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESHRE³.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO ZHL089.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 19.03.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 02.04.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako už v minulosti hodnotila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.

³ ESHRE - Európska spoločnosť pre humánnu reprodukciu a embryológiu (z angl. European Society of Human Reproduction and Embryology)

- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčiernovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Poruchy plodnosti, resp. neplodnosť je podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO; z angl. World Health Organisation) problémom páru. Neplodnosť je definovaná ako neschopnosť páru počať spontánne pri pravidelnom nechránenom pohlavnom styku v dĺžke trvania viac ako 12 mesiacov, alebo ako zhoršenie schopnosti jednotlivca rozmnožovať sa. Príčiny sú multifaktoriálne, často sa vzájomne prelínajú. Na ich diagnostike a liečbe sa podieľa viacero klinických disciplín, ktorých úzka spolupráca je základom pre úspešnosť liečby.

Závažnosť a symptómy

Neplodnosť sama o sebe nemusí spôsobovať žiadne výrazné príznaky. Jediným príznakom je často dlhší čas snahy o otehotnenie bez úspechu. Príznaky sú skôr spojené s podkladovým ochorením, ktoré spôsobuje neplodnosť (Obrázok 1).

Obrázok 1: Prehľad najčastejších patologických stavov spojených s infertilitou

 Najčastejšie patologické stavy spojené s infertilitou		
Patologický stav ako príčina infertility	Ženy	Muži
Hypogonádotropný hypogonadizmus	x	x
Hyperprolaktinémia	x	x
Infekcia	x	x
Systémové ochorenia	x	x
Faktory životného štýlu (frekvencia pohlavného styku, reštrikcia v príjme potravy a nadmerné cvičenie, stres, obezita, fajčenie – inhalácia aerosolov z horenia tabaku, z nahrievania tabaku a z elektronických cigariet, konzumácia marihuany a príjem alkoholu a návykových látok)	x	x
Imunologické faktory	x	x
Onkologické ochorenia	x	x
Genetické faktory (kosangvinita, porucha funkcie cilií, cystická fibróza)	x	x
Predčasné zlyhanie vaječníkov	x	
Syndróm polycystických vaječníkov	x	
Endometrióza	x	
Myómy	x	
Endometriálne polypy	x	
Tubárny faktor	x	
Porucha funkcie semenníkov		x
Post-testikulárne poruchy		x
Kvalita spermií		x
Endokrinné disruptory		x

Zdroj: [1]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Na Slovensku bol v roku 2023 publikovaný štandardný postup “Diagnostika, liečba a prevencia porúch plodnosti z roku 2023” [2]. Tieto postupy sú adaptáciou medzinárodných postupov pre starostlivosť o ženy/páry s poruchou plodnosti – ESHRE 2020 (Európska spoločnosť pre humánnu reprodukciu a embryológiu / European Society of Human Reproduction and Embryology) [3].

Jednou z možností liečby neplodnosti je kontrolovaná ovariálna stimulácia/hyperstimulácia (COS/COH, z angl. Controlled ovarian stimulation/hyperstimulation), ktorá sa využíva v rámci asistovanej reprodukcie (ART, z angl. Assisted reproduction technology), ako je napríklad *in vitro* fertilizácia (IVF) alebo intracytoplazmatická injekcia spermie (ICSI, z angl. Intracytoplasmatic sperm injection) [1].

Prvým krokom IVF/ICSI je COS. Ovariálna stimulácia je definovaná ako farmakologická liečba za účelom indukcie vývoja folikulov. Môže slúžiť na: plánovanie pohlavného styku, intrauterinnú insemináciu alebo na zisk viacerých oocytov súčasne (ich získanie pomocou folikulárnej aspirácie) [4].

Pacientky podstupujúce COS vedúce k ovariálnej punkcii (OPU) rozdeľujeme do 3 základných skupín podľa ich ovariálnej rezervy (funkčný potenciál vaječníka, ktorý odráža počet a kvalitu v ňom obsiahnutých oocytov) a teda očakávanej odpovede na stimulačnú liečbu: pacientky s vysokou odpoveďou (hyper-respondérky), normálnou odpoveďou (normo-respondérky) a nízkou odpoveďou (hypo-respondérky). Na testovanie ovariálnej odpovede na stimulačnú liečbu sa odporúča využívať AFC (počet antrálnych folikulov), AMH (anti-Müllerov hormón), FSH (folikulostimulačný hormón) a estradiol. Na predpovedanie odpovede na stimuláciu sa meria sérový FSH a sérový estradiol v 3. deň menštruačného cyklu. Znížená ovariálna rezerva stanovená uvedenými markermi je indikáciou na liečbu metódou IVF.

- Vysoká ovariálna odpoveď je prehnaná odpoveď na konvenčnú ovariálnu stimuláciu (150 – 225 medzinárodných jednotiek (IU; z angl. international unit) FSH), charakterizovaná prítomnosťou väčšieho počtu folikulov a/alebo oocytov, ako bolo zamýšľané. Vo všeobecnosti viac ako 18 folikulov s veľkosťou ≥ 11 mm v deň spustenia dozrievania oocytov a/alebo 18 odobratých oocytov charakterizuje vysokú odpoveď definovanú zvýšením rizika vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS).
- Nízka ovariálna odpoveď je znížená odpoveď na konvenčnú ovariálnu stimuláciu, charakterizovaná prítomnosťou nízkeho počtu folikulov a/alebo oocytov. Vo všeobecnosti ≤ 3 folikuly v deň spustenia dozrievania oocytov a/alebo ≤ 3 získané oocyty charakterizujú nízku odpoveď [1].

Výber protokolu na základe predpokladanej odpovede vaječníkov: Výber dlhého alebo krátkeho protokolu a špecifických liečiv je ovplyvnený očakávanou odpoveďou vaječníkov podľa rizikových faktorov alebo výsledkom predchádzajúceho cyklu IVF. Dlhé protokoly sa začínajú v menštruačnom cykle pred plánovaným cyklom IVF; krátke cykly začínajú v tom istom menštruačnom cykle ako sa plánuje IVF.

- Pri očakávanej dobrej odpovedi vaječníkov sa zvyčajne vyberie dlhý protokol s agonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH, z angl. Gonadotropin-releasing hormone), alebo s antagonistom GnRH. Liečba agonistami je podľa odporúčaní UpToDate zvyčajne preferovaná kvôli nižšej cene. Protokoly agonistov GnRH začínajú v luteálnej fáze predchádzajúceho cyklu. Pacientke sú podávané agonisty GnRH a následne na stimuláciu vaječníkov gonadotropíny. K agonistom GnRH patria analógy GnRH ako napríklad leuporelín, goserelín a triptorelín. K antagonistom GnRH patrí napríklad cetrorelix, ganirelix a degarelix.
- Pri očakávanej slabej odpovedi vaječníkov sa používajú krátke protokoly. Stimulácia sa dosiahne ľudskými menopauzálnymi gonadotropínmi (hMG, z angl. Human menopausal gonadotropin) alebo folikuly stimulujúcim hormónom (FSH) a spontánna ovulácia sa blokuje buď agonistom GnRH alebo antagonistom GnRH. Antagonisty GnRH sú preferované pred GnRH agonistami pre krátky protokol. Pacientka je najskôr liečená gonadotropínmi a neskôr sa podávajú antagonisty GnRH [1].

Rozdiel medzi antagonistami a agonistami GnRH spočíva v tom, že v prípade antagonistov GnRH dochádza k rýchlej, silnej, reverzibilnej supresii endogénnych gonadotropínov, pričom v prípade agonistov dochádza najskôr k počiatočnej stimulácii gonadotropínov a následne k ich výraznému poklesu (ktorý je využívaný v prospech prevencie nárastu LH) [4].

OHSS je najväčšou komplikáciou spojenou s technikami asistovanej reprodukcie. Nadmernou stimuláciou vaječníkov sa aktivujú hormonálne systémy, ktoré vedú k hyperpermeabilite kapilár a k úniku tekutiny do extravaskulárneho priestoru. OHSS má rôzne stupne závažnosti od mierneho OHSS až po smrť. OHSS sa môže prezentovať v dvoch formách:

- **skorý OHSS** (vyskytuje sa do 9 dní od spustenia dozrievania folikulov podaním ľudského choriogonadotropínu (hCG; z angl. Human choriongonadotropin) a je typický nadmerným množstvom folikulov a vysokými hladinami estradiolu;
- **neskorý OHSS** (vyskytuje sa 10 a viac dní po spustení ovulácie ako výsledok hCG produkovaného od včasnej doby tehotenstva) [1].

Obrázok 2: Schematický prehľad smernice „stimulácia vaječníkov pre IVF/ICSI“ podľa ESHRE (2020)



Zdroj: [3]

3.3. Opis intervencie (B0001)

Ganirelix (GAN) je antagonist GnRH, ktorý ovplyvňuje os hypotalamus-hypofýza-gonády tým, že sa kompetitívne viaže na receptory GnRH v hypofýze. Následkom je rýchla, silná, reverzibilná supresia tvorby endogénnych gonadotropínov, bez počiatočnej stimulácie, aká je pri agonistoch GnRH. GAN sa používa na prevenciu predčasného nárastu hladiny luteinizačného hormónu (LH) u žien podstupujúcich COH [4].

Dávkovanie [5]:

Riadená ovariálna hyperstimulácia v kombinácii s FSH alebo korifolitropínom alfa môže začať na 2. alebo 3. deň menštruácie. Orgalutran (0,25 mg) sa má podávať subkutánne raz denne, začiatok by mal byť na 5. alebo 6. deň podávania FSH alebo na 5. alebo 6. deň po podaní korifolitropínu alfa. Začiatok podávania Orgalutranu závisí od odpovede ovárií, t.j. od počtu a veľkosti rastúcich folikulov a/alebo množstva cirkulujúceho estradiolu. Začiatok podávania Orgalutranu sa môže odložiť v neprítomnosti rastu folikulov, i keď klinická skúsenosť je založená na začatí podávania Orgalutranu na 5. alebo 6. deň stimulácie.

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Orgalutran nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).

Liek Orgalutran je indikovaný na prevenciu predčasného nárastu hladiny LH u žien, ktoré podstupujú COH pri ART. V klinických štúdiách sa Orgalutran použil s rekombinantným ľudským FSH alebo korifolitropínom alfa, trvalo pôsobiacim stimulantom folikulov [6].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Orgalutran bol na Slovensku v minulosti kategorizovaný (2012 - 2019) v balení 0,25 mg/0,5 ml v predmetnej indikácii. V roku 2019 DR podal žiadosť o vyradenie zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) [7]. V súčasnosti liek Orgalutran nie je kategorizovaný v žiadnej indikácii, v prípade predmetnej žiadosti DR požaduje kategorizáciu balenia 0,25 mg/0,5 ml.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu cenu lieku vo verejnej lekární za balenie lieku Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml injekčný roztok, sol inj 1x0,5 ml/0,25 mg (striek.inj.skl.napl.) pre túto indikáciu vo výške 20,88 € za balenie. DR zároveň požaduje úhradu zdravotnej poisťovne (ZP) len vo výške 19,13 € za balenie, čo predstavuje úhradu o približne 8 % nižšiu ako je maximálna cena lieku vo verejnej lekární. Z toho dôvodu DR predpokladá doplatok pacienta vo výške 1,75 € za balenie.

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať na schválenom pracovisku pre IVF ako prevenciu predčasnej ovulácie u pacientiek podstupujúcich kontrolovanú ovariálnu stimuláciu, po ktorej nasleduje odber oocytov.

Preskripčné obmedzenie: GYN, RPM"

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované IO je v súlade s indikáciou v SPC [5].

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory liečivá cetrorelix (CET) a triptorelín (TRIP). DR označil v žiadosti za relevantný komparátor CET.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

- DR v žiadosti predložil dáta NCZI z Účtu poistenca za roky 2021-2023 (Tabuľka 2). Z uvedených dát je zrejmé, že sú v slovenskej klinickej praxi relevantne zastúpené obe liečivá (CET aj TRIP). Na základe metodologickej príručky MZ SR k farmakoekonomickému rozboru lieku (FER) je hranica pre relevantné komparátory 20 % z podielu v slovenskej klinickej praxi, resp. 10 %, ak je daná liečba udávaná v medzinárodných odporúčaníach [8].
- Zároveň podľa DR poskytnutých dát prostredníctvom odpovede na Výzvu na opravu č. 1 je možné pozorovať v rokoch 2021 – 2023 výrazne vyššie zastúpenie TRIP (diskutované v časti 6).
- Ako uvádza DR vo FER, medzinárodné odporúčania ESHRE odporúčajú pre pacientky do kombinácie s FSH, resp. korifolitropínom alfa liečbu antagonistom alebo agonistom GnRH (Obrázok 2).

Tabuľka 2: Počty pacientov liečených liečivami cetrorelix a triptorelín podľa NCZI v SR v rokoch 2021-2023

	Liek	2021	2022	2023
Počet pacientiek	Cetrotide	2 409	2 669	1 668
	Triptorelín	234	235	221
	Celkom	2 643	2 904	1 889
Podiel na trhu	Cetrotide	91 %	92 %	88 %
	Triptorelín	9 %	8 %	12 %
	Celkom	100 %	100 %	100 %

Zdroj: [4]

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Neevidujeme potenciálne liečby, ktoré by sme nepovažovali za relevantné komparátory.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

Autor	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav	Referencia
Fischl et al. (2001)	GAN	TRIP	226:111	ukončená	[9]
Wilcox et al. (2005)	GAN	CET	88:87	ukončená	[10]

Zdroj: [4]

Liečebný režim

Štúdia Fischl et al. (2001) [9]

Štúdia bola dizajnovaná ako multicentrická, randomizovaná štúdia s cieľom porovnať účinnosť a bezpečnosť liečby GAN voči referenčnej liečbe vo forme TRIP v dlhodobom protokole.

V ramene GAN bol pacientkam podaný FSH (folitropín beta - FOLB) od 2.-3. dňa menštruácie až do dňa podania hCG (na indukciu ovulácie). Od 6. dňa liečby FSH bol pacientkam podávaný GAN až do dňa podania hCG.

V ramene TRIP bol pacientkam podaný TRIP na 21. a 24. deň predchádzajúceho cyklu (v midluteálnej fáze). Ovariálna stimulácia s FOLB bola začatá po 2 týždňoch, keď bola dosiahnutá down-regulácia hypofýzy. Pacientky pokračovali na liečbe s TRIP do dňa podania hCG.

Štúdia Wilcox et al. (2005) [10]

Štúdia bola dizajnovaná ako prospektívna, otvorená, komparatívna, randomizovaná klinická štúdia fázy IV s cieľom porovnať účinnosť GAN voči referenčnej liečbe vo forme CET.

V ramene GAN bol pacientkam podaný folitropín alfa (FOLA) na 5. deň po poslednom užití antikoncepcnej liečby. Keď najväčší folikul dosiahol ≥ 14 mm, pacientkam bol podaný GAN a podávaný až do dňa hCG.

V ramene CET bol pacientkam podaný FOLA na 5. deň po poslednom užití antikoncepcnej liečby. Keď najväčší folikul dosiahol ≥ 14 mm, pacientkam bola podaná jedna dávka CET. Ak do 4 dní pacientka nedosiahla kritériá pre stimuláciu ovulácie s hCG, bola jej podávaná 0,25 mg dávka CET až do dňa podania hCG.

Čas analýzy dát

- Štúdia Fischl et al. (2001) sledovala pacientky po podaní jedného liečebného cyklu GAN a TRIP.
- Štúdia Wilcox et al. (2005) sledovala pacientky po podaní jedného liečebného cyklu GAN a CET.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Ukazovateľ mortality nebol preddefinovaný v žiadnej z reportovaných štúdií.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Ukazovateľ veľkosti folikulov

Obrázok 3: Ukazovateľ veľkosti folikulov v časovom bode podania hCG v štúdii Fischl et al. (2001)

Size of follicles on the last ultrasound before HCG injection	Ganirelix (n = 215)	Triptorelin (n = 106)
≥11 mm	10.1 ± 4.6	10.7 ± 4.9
≥15 mm	7.5 ± 3.7	8.0 ± 4.0
≥17 mm	5.0 ± 2.4	5.7 ± 3.0

Zdroj: [9]

Obrázok 4: Porovnanie ukazovateľov stimulácie v štúdii Wilcox et al. (2005)

	Cetrorelix acetate (n = 87)	Ganirelix acetate (n = 88)	P value
Patients who received hCG	87	87	
Follicles ≥14 mm	9.0 (3.0, 27.0)	11.0 (4.0, 25.0)	.255 ^a
Serum E ₂ (pg/mL)	1,660.0 (530.0, 5,421.0)	2,240.0 (330.0, 5,980.0)	.005 ^a
Serum E ₂ (pg/mL)/follicle ≥14 mm	179.0 (48.3, 547.5)	191.3 (41.3, 631.4)	.080 ^a
Oocytes retrieved	12.0 (2.0, 47.0)	13.0 (3.0, 34.0)	.299 ^a
Oocytes intact	11.0 (2.0, 47.0)	13.0 (3.0, 34.0)	.238 ^a
Mature oocytes	6.0 (0.0, 37.0)	7.0 (1.0, 22.0)	.581 ^a
Metaphase II oocytes	8.0 (0.0, 40.0)	9.0 (2.0, 30.0)	.469 ^a
2PN oocytes	6.0 (1.0, 28.0)	8.0 (1.0, 23.0)	.707 ^b
2PN oocytes (% of inseminated)	67.6 (12.5, 100.0)	66.7 (13.3, 100.0)	.502 ^b

Note: Median (min, max).

^a P value from an ANOVA on ranked data with effects for treatment and center.

^b P value from an ANOVA on ranked data with effects for treatment, center, and their interaction.

Zdroj: [10]

Ukazovatele koncentrácií sérových hormónov

Obrázok 5: Koncentrácie sérových hormónov v rôznych časových bodoch v štúdií Fischl et al. (2001)

Time of assessment	Treatment group	
	Ganirelix	Triptorelin
rFSH day 1	<i>n</i> = 204	<i>n</i> = 97
LH (IU/ml) ^a	4.5 (2.3–7.9)	1.3 (<0.6–3.7)
FSH (IU/l)	5.8 (3.9–9.6)	2.8 (1.4–5.6)
Oestradiol (pg/ml) ^b	40 (22–63)	17 (<14–30)
Progesterone (ng/ml) ^c	0.6 (<0.3–1.0)	0.4 (<0.3–0.76)
rFSH day 6	<i>n</i> = 210	<i>n</i> = 93
LH (IU/ml)	1.7 (0.7–7.6)	0.8 (<0.6–2.4)
FSH (IU/l)	6.8 (5.0–10.6)	7.0 (5.3–9.6)
Oestradiol (pg/ml)	324 (98–845)	133 (36–694)
Progesterone (ng/ml)	0.5 (<0.3–1.1)	0.4 (<0.3–0.6)
Day of HCG	<i>n</i> = 215	<i>n</i> = 106
LH (IU/ml)	1.5 (<0.6–5.5)	1.0 (<0.6–2.6)
FSH (IU/l)	7.2 (4.9–13.4)	8.2 (5.6–17.0)
Oestradiol (pg/ml)	1090 (385–2790)	1370 (255–3930)
Progesterone (ng/ml)	0.7 (<0.3–1.5)	0.6 (0.3–1.4)
Oocyte retrieval	<i>n</i> = 204	<i>n</i> = 101
LH (IU/ml)	1.10 (<0.6–5.8)	nd
FSH (IU/l)	3.3 (2.1–6.3)	3.4 (2.1–7.2)
Oestradiol (pg/ml)	512 (185–1330)	776 (217–2100)
Progesterone (ng/ml)	5.1 (1.8–17.2)	6.2 (2.1–20.5)
Embryo transfer	<i>n</i> = 194	<i>n</i> = 90
LH (IU/ml)	<0.6 (<0.6–2.5)	nd
FSH (IU/l)	1.3 (<1–2.5)	1.3 (<1–2.9)
Oestradiol (pg/ml)	460 (154–1340)	570 (185–1900)
Progesterone (ng/ml)	39.5 (17.4–123)	44.6 (20.4–119)
Week 2 after embryo transfer	<i>n</i> = 183	<i>n</i> = 84
LH (IU/ml)	1.25 (<0.6–6.0)	nd (<0.6–3.4)
FSH (IU/l)	2.2 (<1–7.5)	nd (<1–7.6)
Oestradiol (pg/ml)	54 (20–1800)	93 (18–2380)
Progesterone (ng/ml)	17.6 (1.1–150)	17.0 (0.7–158)
Week 2 after embryo transfer; subjects not clinically pregnant	<i>n</i> = 110	<i>n</i> = 45
LH (IU/ml)	2.9 (<0.6–6.6)	1.5 (<0.6–3.7)
FSH (IU/l)	4.5 (<1–8)	4.6 (<1–8.33)
Oestradiol (pg/ml)	36 (15.7–338)	36 (15–283)
Progesterone (ng/ml)	9.1 (0.9–49.1)	4.3 (0.5–20.9)

^aConversion factor to IU/l = 1000.
^bConversion factor to pmol/l = 3.67.
^cConversion factor to nmol/l = 3.18.
nd = not detectable.

Zdroj: [9]

Obrázok 6: Počet pacientok podľa koncentrácie LH v deň podania hCG v štúdií Wilcox et al. (2005)

	Cetrorelix acetate (<i>n</i> = 87)	Ganirelix acetate (<i>n</i> = 87)
Patients with LH <5 IU/L (%)	85 (97.7)	84 (96.6)
Patients with LH ≥5 IU/L and <10 IU/L (%)	2 (2.3)	3 (3.4)
Patients with LH ≥10 IU/L (%)	0	0

Zdroj: [10]

Klinické ukazovatele (počet oocytov, embryí, miera implantácie a miera pretrvávajúceho tehotenstva)

Obrázok 7: Klinické ukazovatele v štúdií Fischl et al. (2001)

Parameters	Ganirelix	(n ^a)	Triptorelin	(n)
Total no. of cumulus oocyte complexes (mean ± SD)	7.9 ± 5.1	226	9.6 ± 6.8	111
No. of embryos obtained (mean ± SD)				
Total	4.0 ± 3.0	212	4.7 ± 3.0	103
Good quality (grade 1)	1.3 ± 1.9		1.6 ± 2.2	
Good quality (grade 2)	1.5 ± 2.2		1.5 ± 1.6	
Frozen	0.7 ± 1.9		0.7 ± 1.6	
Mean implantation rate per subject ^b	22.9%	204	22.9%	96
Miscarriage rate per clinical pregnancy ^c	8/78 (10.3)	226	5/44 (11.4)	111
Vital pregnancy rate per embryo transfer ^d	73/204 (35.8)	226	40/96 (41.7)	111
Ongoing pregnancy rate per attempt ^e	70/226 (31.0)	266	37/109 (33.9)	109

Values in parentheses are percentages.

^an = number of subjects.

^bImplantation rate is defined as the number of gestational sacs per subject, as assessed by the first ultrasound scan after embryo transfer, divided by the number of embryos transferred per subject. The mean implantation rate is the total of all implantation rates divided by the total number of subjects.

^cMiscarriage rate per clinical pregnancy was calculated per clinical pregnancy, including all miscarriages from the moment of clinical pregnancy onwards, excluding subjects with a partial reduction.

^dVital pregnancy was defined as an intrauterine pregnancy with proof of at least one vital fetus as assessed by ultrasound scan at 5–6 weeks after embryo transfer.

^eOngoing pregnancy was defined as an intrauterine pregnancy with proof of at least one vital fetus as assessed by ultrasound scan at 12–16 weeks after embryo transfer.

^fTwo subjects in the triptorelin group became spontaneously pregnant.

Zdroj: [9]

Obrázok 8: Miera otehotnenia v štúdií Wilcox et al. (2005)

	Cetrorelix acetate (n = 87)	Ganirelix acetate (n = 88)	P value
Pregnancy rate (%)	51.7 (45/87)	48.9 (43/88)	0.582 ^a
Pregnancy rate with transfer (%)	52.3 (45/86)	52.4 (43/82)	0.942 ^a
Clinical pregnancy rate (%)	46.0 (40/87)	43.2 (38/88)	0.630 ^a
Clinical pregnancy rate with transfer (%)	46.5 (40/86)	46.3 (38/82)	0.915 ^a

^a P value from Cochran-Mantel-Haenszel general association test.

*Ukazovateľ počtu získaných oocytov v štúdií Wilcox et al (2005) je znázornený na obrázku vyššie (Obrázok 4)

Zdroj: [10]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života nebola v reportovaných štúdiách sledovaná a DR nepredložil žiadne ďalšie štúdie, ktoré by kvalitu života hodnotili.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Analýza bezpečnosti bola hodnotná v štúdiách opísaných v texte vyššie (časť 4.1).

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Fischl et al. (2001) [9]

Obrázok 9: Počet a percentuálny podiel pacientov s akýmkoľvek strednými alebo závažnými nežiaducimi udalosťami (AE) v štúdií Fischl et al. (2001)

	Ganirelix (n = 226)	Triptorelin (n = 111)
1 h		
Total	26 (11.9)	26 (24.1)
Pain	7 (3.2)	11 (10.2)
Itching	5 (2.3)	6 (5.6)
Redness	13 (5.9)	11 (10.2)
Bruising	4 (1.9)	10 (9.2)
Swelling	9 (4.1)	9 (8.4)
4 h		
Total	11 (5.1)	17 (16.2)
Pain	2 (0.9)	4 (3.9)
Itching	0 (0)	1 (1.0)
Redness	1 (0.5)	4 (3.9)
Bruising	4 (1.9)	11 (10.5)
Swelling	4 (1.8)	4 (3.9)
Tolerance index ^a	0.20	0.84

^aThe tolerance index is defined as mean number of days with at least one moderate or severe scoring per subject.

Zdroj: [9]

Wilcox et al. (2005) [10]

- Nežiaduce udalosti (AE; z angl. adverse events) súvisiace s liečbou hlásilo 30 (34,5 %) z 87 pacientiek v skupine s CET a 25 (28,4 %) z 88 pacientiek v skupine s GAN.
 - Najčastejšou AE súvisiacou s liečbou v oboch liečebných ramenách bola abdominálna distenzia, ktorá sa vyskytla u 10 (11,5 %) z 87 pacientiek v skupine s CET a u 11 (12,5 %) z 88 pacientiek v skupine s GAN.
 - Percento pacientok, u ktorých sa vyskytol OHSS, bolo podobné v skupine s CET (8,0 %; 7/87) a v skupine s GAN (6,8 %; 6/88).
 - Mimomaternicové tehotenstvo sa vyskytlo u štyroch pacientiek (tri pacientky v skupine s CET a jedna pacientka v skupine s GAN).
 - Desať pacientiek hlásilo reakcie v mieste vpichu (šesť pacientiek v skupine s CET a štyri pacientky v skupine s GAN). Tieto reakcie boli všetky mierne, s výnimkou mierneho podráždenia v mieste injekcie, ktoré hlásila pacientka v skupine s CET.
 - Všetky ostatné individuálne nežiaduce účinky sa vyskytli u troch alebo menej pacientiek v každej liečebnej skupine.
- V skupine s CET boli hlásené 3 závažné nežiaduce udalosti (SAE; z angl. severe adverse events) súvisiace s liečbou (štiepanie v mieste vpichu, mimomaternicové tehotenstvo a retencia moču).
- V skupine s GAN boli hlásené 4 SAE (OHSS, bolesť maternicovej adnexe, bolesť hlavy a chrípka) a 1 veľmi závažná udalosť (mimomaternicové tehotenstvo).
- V oboch liečebných skupinách boli všetky ostatné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou klasifikované ako mierne alebo stredne závažné.
- Celkovo sa mierny alebo stredne závažný OHSS vyskytol u 12 pacientok, v skupine s GAN sa vyskytol 1 závažný prípad, ktorý viedol k hospitalizácii.
- V oboch liečebných skupinách skúšajúci považoval len malý počet nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou za pravdepodobne alebo možno súvisiace s liečbou v štúdií, pričom všetky súviseli s miestom vpichu.
- Sedem pacientok hlásilo SAE počas štúdie, päť pacientok v skupine s CET a dve pacientky v skupine s GAN.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Fischl et al. (2001) [9]

Multicentrickú, randomizovanú štúdiu považujeme za akceptovateľnú na preukázanie prínosu GAN voči TRIP. Štúdia sa vyznačovala relatívne rozsiahlou (226 pacientok v ramene GAN a 111 pacientok v ramene TRIP), heterogénnou vzorkou pacientok. Limitáciou je jej otvorený dizajn, starší dátum publikácie a absencia analýzy vplyvu intervencie a komparátora na kvalitu života. V publikácii ani podkladoch DR neevidujeme uvedené konflikty záujmov autorov štúdie.

Wilcox et al. (2005) [10]

Multicentrickú, randomizovanú štúdiu považujeme za akceptovateľnú na preukázanie prínosu GAN voči CET. Limitáciou je jej otvorený dizajn, starší dátum publikácie, absencia analýzy vplyvu intervencie a komparátora na kvalitu života a menšia vzorka pacientok ako v prípade štúdie Fischl et al. (2001) (87 pacientok v ramene GAN a 88 pacientok v ramene CET). V publikácii ani podkladoch DR neevidujeme uvedené konflikty záujmov autorov štúdie.

Externá validita

Fischl et al. (2001) [9]

Externú validitu považujeme za akceptovateľnú vzhľadom k požadovanému IO. Štúdia zahŕňala pacientky prevažne kaukazského pôvodu (98 %). Neevidujeme zásadné rozdiely medzi populáciou v štúdiu a slovenskou klinickou praxou.

Wilcox et al. (2005) [10]

Externú validitu považujeme za akceptovateľnú vzhľadom k požadovanému IO. Pacientky v ramene GAN boli v 84 % bielej rasy, v ramene CET to tak bolo iba v 75 % prípadov. Neevidujeme zásadné rozdiely medzi populáciou v štúdiu a slovenskou klinickou praxou.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Neakceptujeme predložené nastavenie DR, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Ako je bližšie opísané a odôvodnené v časti 3.7, za relevantný komparátor považujeme aj liečivo TRIP. Farmakoekonomický model (FEM) v základnom scenári DR komparátor TRIP neobsahoval, preto sme ho upravili tak, aby bol do analýzy minimalizácie nákladov (CMA, z angl. cost-minimization analysis) zahrnutý aj so všetkými predpokladmi s ním súvisiacimi.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s účinnosťou liečby vo FEM nepracuje.
- Neakceptujeme** nastavenie týkajúce sa dĺžky liečby, ktorú DR využíva pri odvodení priemernej úhrady za balenie.
 - V prípade nákladovej efektívnosti GAN voči CET používa DR predpoklad, že pacientka priemerne absolvuje 2 liečebné cykly, pričom každý trvá priemerne 4 dni (spotrebuje dokopy 8 denných dávok). Tento predpoklad akceptujeme.
 - Z dôvodu doplnenia komparátora TRIP, bol v nastavení NIHO FEM doplnený o priemernú dĺžku liečby TRIP zo štúdie Fischl et al. (2001) poskytnutej DR [9]. Dĺžka liečby TRIP predstavovala v štúdiu priemerne 26 dní a dĺžka liečby GAN v štúdiu predstavovala priemerne 9 dní.
 - Z dôvodu konzistentnosti sme v prípade analýzy nákladovej efektívnosti GAN voči TRIP zachovali priemernú dĺžku liečby zo štúdie, napriek miernemu rozdielu priemernej dĺžky liečby GAN v základnom scenári DR (8 dávok/dní). Tento rozdiel nepovažujeme za tak výrazný, že by mal zásadný vplyv na výsledok.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.4 Klinická účinnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.7 Náklady

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Akceptujeme náklady na komparátor CET podľa scenára DR.
- Z dôvodu doplnenia FEM o komparátor TRIP bol FEM doplnený o výpočet priemernej úrady za balenie TRIP, resp. priemernej úrady za priemerne dlhý cyklus (viac v časti 5.1.2).
 - V modeli bola aplikovaná úhrada za balenie Diphereline plv iol 7x0,1 mg vo výške 19,93 € (úhrada VZP). Doplatok zo strany pacienta nebol v CMA braný do úvahy. Evidujeme tiež balenie Decapeptyl sol inj 7x1 ml / 0,1 mg, ktorého je úhrada z VZP identická ako za balenie Diphereline 7x0,1 mg), balenie Diphereline plu igf 1x3,75 mg, ktoré sa aj kvôli rozdielnej sile liečiva používa v inom dávkovacom režime a balenie Diphereline plu igf 1x11,25 mg, ktoré nie je kategorizované v predmetnej indikácii. Z uvedených dôvodov bola vo FEM aplikovaná iba úhrada za balenie Diphereline plv iol 7x0,1 mg.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, GAN dosahuje voči komparátoru TRIP inkrementálne náklady 94,18 € (priemerný liečebný cyklus – viac v časti 5.1.2) a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade vo výške 19,13 €/balenie.

Aby bol liek Orgalutran nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 20,88 €/balenie a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške 19,13 €/balenie.

Tabuľka 4: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Liek	Výška úrady počas 1 cyklu liečby (4 dni)	Rozdiel
Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml injekčný roztok	76,52 €	-0,04 €
Cetrotide 0,25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok	76,56 €	
Liek	Výška úrady počas 1 cyklu liečby (dĺžka v závislosti od liečby, podľa štúdie [9])	Rozdiel
Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml injekčný roztok	172,17 €	98,14 €
Diphereline plv iol 7x0,1 mg+7xsolv. (liek.inj.+amp.skl.)	74,03 €	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 5: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku. To znamená, že nevnímame zásadné riziko, že by pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade neboli v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme výpočet populácie podľa DR, model analýzy dopadu na rozpočet (BIA, z angl. budget impact analysis). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR bol dňa 17.06.2023 prostredníctvom Výzvy na opravu č. 1 požiadavý o objasnenie výpočtu populácie vhodnej na liečbu liekom Orgalutran poskytnutom v žiadosti o kategorizáciu. DR na Výzvu na opravu odpovedal dňa 17.07.2026. V odpovedi uviedol, že vychádzal z verejných dát o spotrebe liekov Cetrotide, Ganirelix Gedeon Richter a Diphereline poskytnutých spoločnosťou IQVIA (priložené v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1). DR v nich vychádza z počtu „sell-in jednotiek“ na celkovom IVF trhu, z ktorých odvodzuje ekvivalentné „počty denných dávok“. Z nich DR odhadol svoje predpokladané počty denných dávok, resp. pacientok, ktoré by v budúcnosti boli vhodné konkrétne na liečbu liekom Orgalutran.
- **Neakceptujeme** DR odhadované počty dávok/pacientok vhodných pre liečbu liekom Orgalutran. Z poskytnutých údajov nie je jasné akým spôsobom odvodil DR počty denných dávok v dátach IQVIA a zároveň akým spôsobom z dát IQVIA DR odvodil predpokladané počty dávok/pacientok odhadovaných pre liek Orgalutran. Taktiež evidujeme výrazné rozdiely medzi dátami dodanými DR (od spoločnosti IQVIA), verejnými dátami NCZI (Účet poistenca z rokov 2021-2023) [11] a dátami o spotrebe humánných liekov za roky 2023 – 2025 [12]. Počty uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 6, Tabuľka 7).
 - Z dôvodu nejasného odvodenia predpokladaného počtu balení lieku Orgalutran zo strany DR a zároveň výraznej diskrepancie medzi dátami poskytnutými DR od spoločnosti IQVIA a ostatnými verejne dostupnými zdrojmi NCZI, sme v modeli BIA aplikovali výpočet populácie založený na pôvodných dátach od spoločnosti IQVIA (spotreba liekov Cetrotide, Ganirelix Gedeon Richter a Diphereline) z rokov 2021 – 2025, ktoré sme lineárne extrapolovali na nasledujúce roky 2026 – 2031. Z počtov balení boli odvodené počty pacientok v súlade s metodikou nastavenou v CMA – 1 pacientka by spotrebovala 8 dávok lieku Cetrotide (2 cykly po 4 dávky) alebo 8 dávok lieku Ganirelix Gedeon Richter alebo 26 dávok lieku Diphereline (čo predstavujú zaokrúhlené 4 balenia). V prípade lieku Cetrotide sme nepočítali s predpokladom, že niektoré balenia obsahujú 7 dávok a niektoré 1 dávku z dôvodu zjednodušeného predpokladu, keďže DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 uviedol, že v dátach spoločnosti IQVIA boli „počty denných dávok“ o túto skutočnosť ošetrované. Sumárnu tabuľku výpočtu populácie podľa nastavenia NIHO uvádzame nižšie (Tabuľka 8).

Neakceptujeme nástup na trh od 06/2026 podľa predpokladu DR. Výsledky BIA sme upravili tak, aby reflektovali plávajúce roky.

Neakceptujeme mieru penetrácie aplikovaných DR. Súhlasíme s predpokladom, že Orgalutran má potenciál najvyššieho zastúpenia z dostupných liekov na trhu (Cetrotide, Diphereline a Ganirelix Gedeon Richter) z dôvodu, že by v prípade kategorizácie mohol predstavovať pre pacientky s preferovanou voľbou liečby GAN vhodnejšiu alternatívu oproti lieku Ganirelix Gedeon Richter, keďže ten nie je hračený z VZP. V porovnaní s liekmi Cetrotide a Diphereline očakávame porovnateľné zastúpenie z dôvodu podobnej účinnosti. Z toho dôvodu sme zvolili penetráciu vo výške 25 % v 1. rok, 38 % v 2. rok a 50 % v 3. rok.

Náklady na nahrádzanú liečbu boli prepočítané v závislosti od váženého priemeru jednotlivých liečob podľa podielu na trhu z dát dodaných DR (od spoločnosti IQVIA) za roky 2021 – 2025, t. j. (Cetrotide ■■■ %, Ganirelix Gedeon Richter ■■■ % a Diphereline ■■■ %). Aj na základe týchto dát je zrejme zásadné zastúpenie TRIP v slovenskej klinickej praxi.

Tabuľka 6: Zhrnutie dát o liekoch Cetrotide, Ganirelix Gedeon Richter a Diphereline

		Cetrotide	Ganirelix Gedeon Richter	Diphereline	Spolu	Zdroj
Dáta poskytnuté DR (IQVIA)	2021	■	■	■	■	[13]
	2022	■	■	■	■	
	2023	■	■	■	■	
	2024	■	■	■	■	
	2025	■	■	■	■	
Dáta spotreby liekov*	2023	1885	2043	1140	5068	[12]
	2024	9161	5731	5367	20259	
	2025	9907	5078	5806	20791	
Dáta z Účtu poistenca (dg. N97 a Z31 podľa MKCH-10)	2023	5007	-	4748	9755	[11]

* balenia lieku Cetrotide so 7 dávkami prepočítané ako 7 dávok)

Tabuľka 7: Predpokladaný počet spotreby balení lieku Orgalutran podľa žiadosti DR

	2026*	2027	2028	2029	2030	2031
Počet balení – liek Orgalutran	2376	8421	10428	10788	11028	13145

*máj-december 2026

Zdroj: [Model BIA zo žiadosti DR]

Tabuľka 8: Výpočet populácie vhodnej na liečbu liekom Orgalutran podľa nastavenia NIHO

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Počet balení (spotreba Cetrotide)	■	■	■	■	■	-	-	-	-	-	-
Počet balení (spotreba Ganirelix Gedeon Richter)	■	■	■	■	■	-	-	-	-	-	-
Počet balení (spotreba Diphereline)	■	■	■	■	■	-	-	-	-	-	-
Počet balení SPOLU	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Počet pacientok v danej indikácii (podľa spotreby Cetrotide)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Počet pacientok v danej indikácii (podľa spotreby Ganirelix Gedeon Richter)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Počet pacientok v danej indikácii (podľa spotreby Diphereline)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Počet pacientok spolu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Penetrácia	-	-	-	-	-	-	25%	38%	50%	50%	50%
Počet pacientok vhodných na liečbu liekom Orgalutran	-	-	-	-	-	-	■	■	■	■	■

Zdroj: [NIHO]

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 9: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Počet pacientok vhodných na liečbu liekom Orgalutran	■	■	■	■	■
Náklady na liek Orgalutran pri požadovanej úhrade (19,13€/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Orgalutran pri nákladovo efektívnej úhrade (■€/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (Cetrotide a Diphereline) *	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

*Náklady na nahrádzanú liečbu boli vyčíslené podľa váženého priemeru (zastúpenia) jednotlivých liekov na trhu z rokov 2021 – 2025 (Cetrotide ■%, Ganirelix Gedeon Richter ■% a Diphereline ■%). Ganirelix Gedeon Richter nie je hrađený z VZP, z toho dôvodu naň boli aplikované nulové náklady.

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukázali podobný prínos liečby GAN v porovnaní s komparátormi CET a TRIP.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia neboli identifikované relevantné aspekty týkajúce sa profesionálnych hodnôt.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.). V prípade kategorizácie lieku Orgalutran však odhadujeme šetriaci dopad na rozpočet. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

GAN sa indikuje na pracoviskách asistovanej reprodukcie, kde prebieha diagnostika, kontrola priebehu COS, odber a následné spracovanie oocytov. Liečivá používané pri COS sú väčšinou vo forme subkutánných injekcií, ktoré si po zaškolení podáva pacientka sama doma. Nakoľko metódy COS sú už etablované a sú na to vytvorené centrá asistovanej reprodukcie, kategorizáciou GAN by nedochádzalo k dodatočnej záťaži zdravotníckeho personálu.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O liečbe formou COS rozhoduje lekár – špecialista v odbore: reprodukčná medicína alebo gynekológ. Liečba je hrazená iba pri indikáciách uvedených v indikačnom obmedzení.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Pacientky môžu očakávať vyriešenie najmä psychicky náročného problému schopnosti otehotnieť a naplniť si tak túžbu po dieťati, ktoré nebolo možné dosiahnuť prirodzenou cestou.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Nerovnosť v prístupe môže vyplývať z geografickej vzdialenosti pacientky od centra asistovanej reprodukcie a jej možnosti dochádzať, ako aj finančných prostriedkov, keďže lieky používané pri COS sú s doplatkom pacienta.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Neschopnosť splodiť dieťa má najmä dopad na psychickú stránku pacientok (pacientov). Liečba pomocou metódy COS je zvládnuteľná v domácom prostredí aj popri práci. Pravidelné kontroly ako aj samotný odber oocytov v centre asistovanej reprodukcie, aj podľa vzdialenosti od bydliska, môžu vyžadovať nárok na voľno z práce (návšteva lekára, dovolenka). Neúspech liečby môže mať dopad najmä na psychickú stránku pacientok.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacientky musia mať prístup k informáciám ohľadom metódy COS ako aj nežiadúcich účinkoch. Pri metóde COS je to najmä vznik OHSS, ktorý je už v dnešnej dobe dobre kontrolovaný a manažovateľný. V prípade zisku viacerých oocytov je to aj možnosť kryokonzervácie oocytov alebo vzniknutých embryí (blastocyst). Pacientka potrebuje mať

všetky informácie ešte pred začatím terapie o možnostiach použitia a spracovania takto zamrazených oocytov alebo embryí.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Pred začatím liečby sa má posúdiť neplodnosť páru a majú sa vyhodnotiť predpokladané kontraindikácie gravidity. GAN nie je indikovaný počas tehotenstva a počas dojčenia. Orgalutran sa neodporúča na liečbu žien so závažnými alergickými ochoreniami. OHSS sa môže objaviť počas alebo po ovariálnej stimulácii. OHSS sa musí zvážiť ako prirodzené riziko pri stimulácii gonadotropínmi. Liečba GAN je pre pacientky so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene kontraindikovaná [5].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

-
- [1] Jančíková, A., Schoeller, M., Kráľovičová, K.: Liečivo folitropín delta (Rekovelle) v indikácii kontrolovanej ovariálnej stimulácii u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL089; 2025; Bratislava: NIHO.
- [2] MZ SR; Diagnostika, liečba a prevencia porúch plodnosti štandardný postup, platné od 01.06.2023, dostupné 16.03.2026 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standarty/1-6-2023/Reprodukcia_med-Liecba_poruch_plodnosti.pdf
- [3] ESHRE; Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. Hum Reprod Open. 2020;2020(2):hoaa009.
- [4] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Oraglutran, podaný v rámci žiadosti 38254, dostupné online: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38254>
- [5] EMA; Orgalutran - SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Dostupné 26.03.2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/orgalutran-epar-product-information_sk.pdf
- [6] EMA; Orgalutran. Dostupné 23.03.2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orgalutran>
- [7] DR; A3 - Žiadosť o vyradenie lieku zo zoznamu kategorizovaných liekov (ID: 16732). Dostupné online 26.03.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/16732>
- [8] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné dňa 26.03.2026 z https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx.
- [9] Fischl et al.; European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod. 2001 Apr;16(4):644-51. doi: 10.1093/humrep/16.4.644. PMID: 11278211.
- [10] Wilcox J, Potter D, Moore M, Ferrande L, Kelly E; CAP IV Investigator Group. Prospective, randomized trial comparing cetrorelix acetate and ganirelix acetate in a programmed, flexible protocol for premature luteinizing hormone surge prevention in assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 2005 Jul;84(1):108-17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.016. PMID: 16009165.
- [11] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hradené z verejného zdravotného poistenia v SR; Dostupné 07/2026 z https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [12] NCZI; Datasetsy spotreby humánných liekov v Slovenskej republike. Dostupné 07/2026 z: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba_humannych_liekov_zdravotnickych_pomocok_dietetickych_potravin_SR/Pages/Datasetsy-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx
- [13] DR; Neverejná odpoveď DR na Výzvu na opravu č. 1 poskytnutá DR dňa 17.07.2026 prostredníctvom Iných podaní

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 17.06.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 17.07.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť žiadosť o verziu farmakoekonomického rozboru (FER) vo formáte docx.	DR poskytol požadované dokumenty.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť výpočet predpokladaného počtu pacientov v modeli analýzy dopadu na rozpočet (BIA), keďže vo FER nevysvetlil výpočet populácie vhodnej na liečbu liekom Orgalutran.	DR v odpovedi poskytol verejné dáta spoločnosti IQVIA, ich slovnú interpretáciu a zároveň vyjadrenie k jeho výpočtu populácie vhodnej na liečbu liekom Orgalutran v BIA.	Odpoveď neakceptujeme . Výpočet považujeme za nekonzistentný a dostatočne neodôvodnený. Ani na základe dodaného opisu nie je jasné prepojenie medzi odhadovaným výpočtom populácie vhodnej na liečbu liekom Orgalutran, poskytnutými dátami a verejne dostupnými dátami o spotrebe liekov v predmetnej indikácii.