



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Menopur (menotropina)  
we wskazaniu: Kontrolowana hiperstymulacja jajników  
w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w  
ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted  
Reproductive Technologies - ART)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-30/2013

Data ukończenia: 12 lutego 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Ferring GmbH

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp.z.o.o).

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

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

## Wykaz skrótów

**AE** – analiza ekonomiczna  
**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**AKL** – Analiza kliniczna  
**AR** – analiza racjonalizacyjna  
**ART** – (ang. *Assisted Reproduction Techniques*) techniki wspomaganego rozrodu  
**ASRM** – (ang. *American Society for Reproductive Medicine*) – Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**bd** – brak danych  
**BIA** – analiza wpływu na budżet  
**BMI** (ang. *Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała  
**CC** – cytrynian klomifenu  
**CDC** – Centers for Disease Control and Prevention  
**CEA** – analiza kosztów efektywności  
**CER** - (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*) – bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności  
**CMA** – analiza minimalizacji kosztów  
**COH** – (ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*) kontrolowana hiperstymulacja jajników  
**CPI** – (ang. *Consumer Price Index*) - wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych,  
**CUR** - (ang. *Cost-Utility Ratio*) – bezwzględny współczynnik kosztów-żyteczności  
**CZN** – cena zbytu netto  
**EMA** – European Medicines Agency  
**ESHRE** – (ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*)  
**FDA** – Food and Drug Administration  
**FSH** – (ang. *Follicle-Stimulating Hormone*) - hormon folikulotropowy; folikulotropina  
**GnRH** – (ang. *Gonadotropin Releasing Hormone*) – hormon uwalniający gonadotropinę; gonadoliberyna  
**hCG** – gonadotropina kosówkowa  
**HMG lub hMG** – (ang. *human menopausal gonadotrophin*) - ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina)  
**HP-hMG** – (ang. *highly purified human menopausal gonadotrophin*) - wysoko oczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina)  
**HP-uFSH** – wysoko oczyszczony hormon folikulitropowy uzyskiwany z moczu (urofolitropina)  
**HSG** – histerosalpingografia  
**HyCoSy** - histerosalpingosonografia kontrastowa  
**ICER** – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów  
**ICSI** (ang. *intracytoplasmic sperm injection*) – mikroiniekcja plemnika - wprowadzenie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (rodzaj zapłodnienia in vitro)  
**ICSI-PESA** – (ang. *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*) - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza  
**ICSI-TESA** – (ang. *Testicular Sperm Aspiration*, ICSI-TESA) - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji jądra  
**ITT** – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem  
**IU (j.m.)** - (ang. *international unit*) – jednostka międzynarodowa (j.m.)  
**IUI** – (ang. *Intrauterine Insemination*) inseminacja domaciczna  
**IVF** - (ang. *in vitro fertilization*) – zapłodnienie pozaustrojowe, zapłodnienie in vitro  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**LH** - (ang. *luteinizing hormone*) – hormon luteinizujący  
**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)  
**MHRA** – ang. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*  
**mITT** – zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem  
**MZ** – Ministerstwo Zdrowia  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NHS** – *National Health Service*  
**NICE** – (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*)  
**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym  
**OHSS** – (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*) zespół hiperstymulacji jajników  
**PCO** – (ang. *Polycystic Ovaries*) - jajniki policystyczne (wielotorbielowate)  
**PCOS lub PCOD**– (ang. *Polycystic Ovary Syndrome/Disease*) - zespół policystycznych (wielotorbielowatych) jajników  
**PDD** – najczęściej stosowana dobowo dawka leku  
**P-FSH**– (ang. *Purified Follicle-Stimulating Hormone*) - oczyszczony hormon folikulotropowy  
**PP** – analiza zgodna z protokołem leczenia  
**PTG** – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne  
**PTMR** – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu  
**RCT** – randomizowane badanie kliniczne  
**RD** (ang. *risk difference*) – różnica ryzyka  
**rFSH** – (ang. *recombinant Follicle Stimulating Hormone*) - rekombinowany hormon folikulotropowy (rekombinowana folitropina)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rzeczpospolita Polska

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

**s.c** – podskórnie

**SD** – odchylenie standardowe

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**uFSH** – hormon folikulotropowy uzyskiwany z moczu (urolitropina)

**uHMG** (ang. *urinary human menopausal gonadotropin*) – ludzka menopauzalna gonadotropina; menotropina

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**USA** – Stany Zjednoczone Ameryki

**USG** – ultrasonografia

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

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

**VBA** – Visual Basic for Applications

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia

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

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	13
2.5.2. Status rejestracyjny .....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	45
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	46
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>48</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	57
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	61
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	61
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	63
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	66
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>66</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	70
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	70
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	71
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	71
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>72</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>72</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>72</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>73</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	73
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	74
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	75
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>76</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>77</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>82</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>85</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

04.12.2013 r.

MZ-PLR-460-20071-1/KB/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812905
- Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812981
- Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiolek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawk po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113

Wnioskowane wskazanie:

Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART)

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

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

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

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812905 – ██████████
- Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812981 – ██████████
- Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiolek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawk po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113 – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██

Analizy załączone do wniosku:

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

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*Ferring GmbH*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

*Ferring GmbH*

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Ferring GmbH – Menogon (menotropina),
2. IBSA Farmaceutici Italia S.r.l. - Merional (menotropina),

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Ferring GmbH – Bravelle (urofolitropina),
  2. IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.- Fostimon (urofolitropina),
  3. N.V. Organon – Elonva (koryfolitropina alfa), Puregon (folitropina beta)
  4. Merck Serono Europe Ltd. - GONAL-F (folitropina alfa), Pergoveris (folitropina alfa + lutropina alfa),
  5. Teva Pharma B.V. – Ovaleap (folitropina alfa).
  6. Merck, Sharp & Dohme Ltd. – Fertavid (folitropina beta)
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiołka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812905, Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiołka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812981 oraz Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiołek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113 we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Asystę Reproductive Technologies - ART), wpłynął do AOTM dnia 04 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20071-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKT] Analiza problemu decyzyjnego Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), Health Economics Consulting, Warszawa, wrzesień 2013
- [REDAKT] Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza kliniczna (AK), przegląd systematyczny badań, Centrum HTA, Koordynacja projektu R. Zyśk (Health Economics Consulting) Warszawa/Kraków, wrzesień 2013
- [REDAKT] Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza ekonomiczna (AE), Centrum HTA, Koordynacja projektu R. Zyśk (Health Economics Consulting) Warszawa/Kraków, listopad 2013
- [REDAKT] MENOPUR® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Health Economics Consulting, Warszawa, listopad 2013
- [REDAKT] Analiza racjonalizacyjna Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), Health Economics Consulting, Warszawa, listopad 2013

oraz

- [REDAKT] Aneks do analizy problemu decyzyjnego Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), Badanie ankietowe „Stosowanie leków w hiperstymulacji owulacji w ramach ART w polskich ośrodkach klinicznych” Health Economics Consulting, Warszawa, wrzesień/listopad 2013

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 09 stycznia 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-30(5)/JM/2013. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 10 stycznia 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20071-2/KB/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełnienia na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty. Dnia 27 stycznia 2014 r. Agencja otrzymała od MZ pismem znak: MZ-PLR-460-20071-3/KB/14 uzupełnienia analiz przekazane przez wnioskodawcę.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dotychczas Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących refundacji produktu leczniczego Menopur (menotropina) we wnioskowanym wskazaniu.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Folitropina beta			
Puregon (folitropina beta)	Stanowisko RP nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Stanowisko RP nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu [redacted] wskazanych w stymulacji jajczkowania u kobiet z brakiem owulacji, u których nie było pozytywnych efektów na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji jajczkowania poprzedzającej techniki rozrodu wspomaganego. Rada zwraca uwagę na duże obciążenia budżetu NFZ i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku w przypadku braku owulacji, i proponuje wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Dowodu naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, [redacted] <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.”
Koryfolitropina alfa			
Elonva (koryfolitropina alfa)	Stanowisko RP nr 12/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Stanowisko RP nr 13/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH, w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu. [redacted] <u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacje kliniczne (PTG, PTMR, NICE) zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę. [redacted]	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leków Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu. Lek powinien być refundowany, [redacted] Dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę. Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady, zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami

			określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.
--	--	--	---

Zróżdła:

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/490-zlc-327-2013/1899-327-2013-zlc>

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/489-zlc-326-2013/1897-326-2013-zlc>

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt przeprowadzenia w 2013 r. przez Agencję procesu weryfikacji dla produktu leczniczego Zoladex (goserelina) we wskazaniu ściśle związanym z aktualnie poddawanym ocenie, tj.: rozród wspomagany. Goserelina, jako agonista GnRH stosowana w stymulacji jajczkowania, nie uzyskała pozytywnej opinii odnośnie włączenia jej na listę leków refundowanych, zarówno ze strony Prezesa AOTM, jak i Rady Przejrzystości. Decyzję uzasadniono stwierdzeniem, że we wskazaniu rozród wspomagany, dostępne są w Polsce tańsze schematy leczenia o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej, akceptowane przez pacjentki jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania<sup>1,2</sup>. Wydano również stanowisko Rady Przejrzystości jak również rekomendację Prezesa Agencji dotyczące preparatu Orgalutran (ganireliks) rekomendującą objęcie refundacją ocenianego leku we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ganireliksu w omawianym wskazaniu.<sup>3</sup>

Ganireliks jak i goserelina stosowane są w innej fazie leczenia, w związku z tym nie są technologią alternatywną dla ocenianej interwencji.

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

[<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/index.html>]

### Epidemiologia

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

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

### Etiologia i patogeneza

<sup>1</sup> [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/142/SRP/U\\_25\\_433\\_130826\\_stanowisko\\_177\\_Zoladex.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/142/SRP/U_25_433_130826_stanowisko_177_Zoladex.pdf)

<sup>2</sup> [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/142/REK/RP\\_111\\_2013\\_Zoladex.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/142/REK/RP_111_2013_Zoladex.pdf)

<sup>3</sup> <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/491-zlc-328-2013/1901-328-2013-zlc>

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20–30% par współistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 45 r.ż. zaniknąć całkowicie [Radwan 2011]. Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne [Kurzawa 2010]. Ważną przyczyną niepłodności są też przebyte zakażenia (głównie *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoea*), które zalicza się do podstawowych przyczyn niepłodności mechanicznej. Nie bez znaczenia są też czynniki związane ze stylem życia, takie jak: palenie papierosów, spożywanie alkoholu, nadmierny stres, otyłość. W ok. 15% przypadków nie udaje się ustalić czynnika ograniczającego płodność, co określa się mianem niepłodności idiopatycznej [Bączkowski 2012].

### Klasyfikacja

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

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

### Obraz kliniczny

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

[\[http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/index.html\]](http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/index.html)

### Diagnostyka

Roczny okres oczekiwania na ciążę bez efektu jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki, która zawsze powinna dotyczyć obojga partnerów. Wcześniejsze wdrożenie diagnostyki należy rozważyć, gdy: wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo-, amenorrhea, istnieje podejrzenie endometriozy lub innej patologii narządu rodowego oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności.

U kobiety powinno zostać przeprowadzone badanie podmiotowe, przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, wybrane badania hormonalne oraz badania obrazowe.

Diagnostyka funkcji jajnika powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych i ocenę jajczkowania (pomiar stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej oraz badanie ultrasonograficzne). Ze względu na trudności metodologiczne i/lub niską specyficzność nie rekomenduje się rutynowego stosowania metody wykrywania piku LH, badania śluzu szyjkowego ani pomiarów podstawowej temperatury ciała. U kobiet regularnie miesiączkujących nie zaleca się także oznaczania stężeń prolaktyny ani wykonywania testu metoklopramidowego.

Do zalecanych w diagnostyce niepłodności badań obrazowych zalicza się badanie USG, HSG lub HyCoSy. Przy klinicznym podejrzeniu zmian jajowodowych, celem ich weryfikacji, metodą z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, a przy podejrzeniu zmian macicznych – histeroscopia [PTMR 2011].

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych [Bączkowski 2012]. Wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

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

W przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego oraz chirurgicznego, zaleca się wdrożenie jednej spośród metod ART. [NICE 2013].

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

ART obejmują:

- a) techniki proste medycznie:

- inseminacja wewnątrzmaciczna (ang. *Intra-Uterine Insemination*, IUI) – która pozwala na ominięcie przyczyn niepłodności, takich jak czynnik szyjkowy, zaburzenia owulacji, obniżone parametry nasienia [Kurzawa 2010];
- b) zaawansowane medycznie:
  - zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro Fertilization*, IVF) – które cechuje najwyższa skuteczność spośród wszystkich metod;
  - docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*, ICSI);
  - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ang. *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*, ICSI-PESA) lub jądra (ang. *Testicular Sperm Aspiration*, ICSI-TESA), [MZ 2013]

Według niektórych źródeł do ART nie zalicza się metod leczenia uwzględniających: techniki wykorzystujące wyłącznie nasienie (np. IUI) lub procedur, w których kobiety przyjmują leki w celu stymulacji produkcji komórek jajowych bez intencji późniejszego poddania ich zabiegom chirurgicznym [CDC 2013].

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*, COH), tj. indukcja jednoczesnego dojrzewania wielu pęcherzyków jajnikowych [Kuczyński 2005]. Jest to metoda omijająca liczne przyczyny niepłodności lub ograniczonej płodności. Pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąż.

W zależności od rodzaju planowanej interwencji z zakresu ART, dostępne są różne metody hiperstymulacji owulacji.

Podczas przeprowadzania procedury IUI pacjentka może być poddana hormonalnej stymulacji lekami: cytrynianem kłomifenu, FSH lub obydwoma jednocześnie.

W COH przygotowującej do IVF lub ICSI wykorzystuje się z kolei schematy oparte na agonistach lub antagonistach hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. *gonadotropin-releasing hormone agonists/antagonists*), mających na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej oraz obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki. Są one łączone w 3 schematach stosowanych w zależności od wieku pacjentki, poziomu FSH i AMH w surowicy krwi oraz obrazu jajników w USG (protokół długi z agonistą GnRH, protokół krótki z agonistą GnRH lub protokół z antagonistą GnRH). W każdym ze schematów, w celu pobudzenia pęcherzyków do wzrostu, równocześnie podaje się gonadotropiny [Kurzawa 2010]. Stosowane są trzy główne gonadotropiny egzogenne: hormon folikulotropowy (FSH), hormon luteinizujący (LH) oraz ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG). Obecnie są one dostępne w postaci wysokooczyszczonych z moczu (z wyjątkiem LH) oraz w formie rekombinowanej. FSH (z lub bez LH) podaje się w celu wystymulowania wzrostu pęcherzyków jajnikowych, podczas gdy preparat hCG wykorzystuje się do wywołania owulacji dojrzałych pęcherzyków [Saad 2007].

### Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych [wniosek ref., ChPL Menopur]

Nazwa(y), postać farmaceutyczna,	Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiołka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812905
-------------------------------------	--

## Kontrolowana hiperstymulacja jajników

<b>droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiołka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812981 Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiołek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113
<b>Substancja czynna</b>	Menotropina
<b>Droga podania</b>	Podskórna lub domięśniowa
<b>Mechanizm działania</b>	Menotropina, łącząca aktywność FSH i LH, pobudza wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych, a także wytwarzanie steroidów płciowych u kobiet, u których nie występuje pierwotna niewydolność jajników. FSH jest podstawowym sterownikiem procesu rekrutacji i wzrostu pęcherzyków na etapie wczesnej folikulogenezy, podczas gdy LH odgrywa ważną rolę w procesie steroidogenezy jajnikowej i dojrzewania pęcherzyka przedowulacyjnego. Wzrost pęcherzykowy może być pobudzany przez FSH przy całkowitym braku LH (np. w hipogonadyzmie hipogonadotropowym), ale powstałe pęcherzyki rozwijają się nieprawidłowo i towarzyszy im małe stężenie estradiolu, co może skutkować niewystarczającą dojrzałością pęcherzyków. Wzmacniające steroidogenezę działanie LH sprawia, że stężenia estradiolu przy stosowaniu produktu Menopur w cyklach IVF/ICSI z desensybilizacją przysadki mózgowej są większe niż przy stosowaniu rekombinowanego FSH. Należy to brać pod uwagę, gdy reakcje pacjentek monitoruje się w oparciu o stężenia estradiolu. Różnice w stężeniach estradiolu nie stwierdza się przy stosowaniu małych dawek w protokołach indukcji owulacji u pacjentek z brakiem owulacji.

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Menopur].

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Krajowa
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	04 marca 2003 r.
<b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	-
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART)
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	W protokole obejmującym desensybilizację przysadki mózgowej za pomocą agonisty GnRH, leczenie Menopurem należy rozpocząć około 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia agonistą, natomiast w protokole obejmującym stosowanie antagonisty GnRH, leczenie Menopurem należy rozpocząć w 2 lub 3 dniu cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa produktu MENOPUR® wynosi od 150 IU FSH + 150 IU LH do 225 IU FSH + 225 IU LH (tj. od 2 do 3 fiołek z proszkiem) na dobę przez co najmniej 5 pierwszych dni leczenia. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych. Jednorazowo nie należy zmieniać dawki o więcej niż 150 IU FSH + 150 IU LH (tj. 2 fiołki z proszkiem). Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 450 IU FSH + 450 IU LH (tj. 6 fiołek z proszkiem). W większości przypadków nie zaleca się podawania produktu dłużej niż przez 20 dni.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Menopur wskazany jest do leczenia niepłodności w następujących sytuacjach klinicznych: U kobiet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym;</li> <li>• brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników, ang. <i>Polycystic Ovarian Disease - PCOD</i>) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu;</li> </ul> U mężczyzn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niepłodność u mężczyzn z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością gonad: w skojarzeniu z hCG (ludzką gonadotropiną kosmówkową) w celu stymulacji spermatogenezy.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	U kobiet i mężczyzn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• nowotwory przysadki mózgowej lub podwzgórza.</li> </ul> U kobiet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża i laktacja;</li> <li>• torbiele jajników lub powiększone jajniki, nie spowodowane zespołem policystycznych jajników;</li> <li>• krwawienia o nieznanym etiologii z dróg rodnych;</li> <li>• nowotwory macicy, jajników lub piersi.</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	Nie

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [Wniosek ref.]

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

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 4 lutego 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania terapeutycznego we wskazaniu określonym we wniosku. Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe w postaci *assisted reproductive techniques, ART, ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation*. Nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

W toku wyszukiwania odnaleziono cztery dokumenty (dwa polskie, jeden europejski oraz jeden brytyjski) zawierające wytyczne postępowania terapeutycznego, dotyczące pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych podczas stymulacji jajników. Dwie rekomendacje polskich towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (2012) oraz Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (2011)) zostały przedstawione w formie jednego stanowiska, ze względu na fakt identycznego podejścia do procesu terapeutycznego w przedmiotowym wskazaniu.

Włączone do przeglądu rekomendacji publikacje (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) zalecają użycie gonadotropin w procesie stymulacji jajników w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu, nie uwzględniają przy tym ich rozróżnienia względem sposobu ich uzyskania, tj. za pomocą rekombinacji genetycznej lub z moczu kobiet po menopauzie. PTG oraz PTMR zwracają jedynie uwagę na możliwość osiągnięcia większych korzyści z włączenia do terapii gonadotropin o aktywności LH. NICE twierdzi, że rodzaj zastosowanych gonadotropin nie ma wpływu na efekty leczenia.


ESHRE nie odnosi się do rodzajów substancji stosowanych w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu. Jedyną praktyczną wytyczną dotyczącą metod leczenia niepłodności jest w przypadku inseminacji domacicznej konieczność wyboru protokołu stymulacyjnego, pozwalającego na ograniczenie liczby uzyskanych pęcherzyków jajnikowych do dwóch lub trzech. Jeśli zostanie przekroczona liczba trzech pęcherzyków zaleca się przerwanie procedury, ze względu na zwiększone ryzyko ciąży mnogiej.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu hiperstymulacja jajników [opracowanie własne]

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTG (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne), 2012/ PTMR (Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu), 2011	<p><u>Stymulacja jajeczkowania:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W przygotowaniu do inseminacji domacicznej, podstawowym lekiem stosowanym w celu stymulacji jajeczkowania jest cytrynian klomifenu, a w przypadku braku odpowiedniej reakcji na lek, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz jeśli wiek pacjentki przekracza 37 lat, rekomenduje się stosowanie gonadotropin (rFSH lub hMG).</li> <li>2. W przygotowaniu do zapłodnienia pozaustrojowego (IVF lub ICSI) zaleca się: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Protokół z agonistami GnRH: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Protokół krótki (agonista podawany od 1. dnia cyklu, a gonadotropiny od 2. dnia);</li> <li>ii. Protokół długi (agonista podawany od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włączane po miesiączce);</li> </ol> </li> <li>b. Protokół z antagonistami GnRH (antagonista włączany 6. dnia cyklu stymulowanego gonadotropinami).</li> </ol> </li> </ol> <p>Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH. Niezależnie od grupy pacjentek dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin posiadających aktywność LH, której głównym nośnikiem jest gonadotropina kosmówkowa (hCG) zawarta w HP-hMG.</p> <p><a href="http://ginekolpol.com/fulltxt.php?ICID=985931">http://ginekolpol.com/fulltxt.php?ICID=985931</a>  <a href="http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf">http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf</a></p>
Europa	ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), 2008	<p>ESHRE nie precyzuje rodzajów schematów terapeutycznych, zalecanych w celu przeprowadzenia stymulacji jajeczkowania. Zaznacza jedynie, że w celu osiągnięcia optymalnej skuteczności procedury inseminacji domacicznej zaleca się stymulację jajników prowadzącą do wzrostu maksymalnie dwóch lub trzech pęcherzyków jajnikowych. Jeśli stymulacja doprowadzi do wzrostu więcej niż trzech pęcherzyków, procedura powinna zostać przerwana.</p> <p><a href="http://www.eshre.eu/~media/emaagic%20files/Guidelines/Position%20Papers/GCT%20in%20ART.pdf">http://www.eshre.eu/~media/emaagic%20files/Guidelines/Position%20Papers/GCT%20in%20ART.pdf</a></p>
Wielka Brytania	NICE (National Institute for Health and Care Excellence), 2013	<p><u>Kontrolowana stymulacja jajników w IVF:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stymulacja jajników powinna być częścią procedury IVF.</li> <li>2. Do stymulacji jajników zalecane jest użycie zarówno rekombinowanych jak i ludzkich gonadotropin (dawka początkowa ustalona indywidualnie na podstawie analizy wieku, BMI, obecności jajników wielotorbielowatych oraz oceny rezerwy jajnikowej).</li> <li>3. Stymulacja jajników za pomocą cytrynianu klomifenu i gonadotropin przynosi większą skuteczność IVF niż naturalny cykl.</li> <li>4. Nie zaleca się zapłodnienia pozaustrojowego w cyklu naturalnym.</li> <li>5. W procesie zapobiegania przedwczesnemu wystąpieniu wzrostu poziomu hormonu luteinizującego w procedurze IVF należy stosować zarówno schematy oparte na agonistach GnRH jak również antagonistach GnRH.</li> <li>6. Agoniści GnRH powinni być wykorzystywani w leczeniu kobiet o niskim ryzyku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników. Stosując w trakcie procedury IVF schemat oparty na agonistach GnRH należy używać długiego protokołu leczenia.</li> </ol> <p><a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf</a></p>



Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu hiperstymulacja jajników w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Protokoły z analogami agonistycznymi GnRH (gonadotropiny i głównie tryptorelina, możliwe zastosowanie busereliny, leuproreliny, nafareliny i gosereliny) 70-80%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ultradługi protokół stymulacji jajczkowania 1-5%</li> <li>- długi protokół stymulacji jajczkowania 65-75%</li> <li>- krótki protokół stymulacji jajczkowania 1-5%</li> <li>- ultrakrótki protokół stymulacji jajczkowania 0-1%</li> </ul> <p>Protokoły z analogami antagonistycznymi GnRH (gonadotropiny i cetorelix a bo ganirelix) 20-30%.</p> <p>Brak stymulacji jajczkowania 0-1%</p> <p>Gonadotropiny (dane szacunkowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FSH 50% (z tego rekombinowana folitropina alfa 60-75% (Gonal-F), beta</li> <li>• 10-25% (Puregon), flitropina moczopochodna 5-15% (Fostimon)).</li> <li>• hMG 50% (z tego menotropina 80% (Menopur))</li> </ul>	<p>Brak aktywnego leczenia</p> <p>Inseminacja domaciczna (w przypadku endometriozy, czynnika idiopatycznego niepłodności oraz umiarkowanego czynnika męskiego)</p>	<p>Cytrynian kломifenu w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym (bardzo niska skuteczność).</p>	<p>Badania naukowe przeprowadzone w zgodzie z evidence based medicine pokazują porównywalną skuteczność protokołów <b>długich</b> z analogami agonistycznymi GnRH z protokołami z analogami antagonistycznymi GnRH. Opublikowano prace przedstawiające taką samą lub nieznacznie wyższą skuteczność protokołów długich agonistycznych w stosunku do protokołów antagonistycznych. Metaanalizy bazy Cochrane'a wskazują już jednak na brak różnic w zakresie skuteczności tych protokołów. Protokoły <b>krótkie i ultrakrótkie</b> z analogami agonistycznymi są mniej skuteczne.</p> <p>Jak wynika z tych metaanaliz, stosowanie protokołów z analogami antagonistycznymi ma jednak przewagę nad protokołami długimi z analogami agonistycznymi w zakresie wygody stosowania, kosztów i bezpieczeństwa, wiąże się bowiem z mniejszym zużyciem gonadotropin, krótszym czasem stymulacji i mniejszą częstością występowania zespołów hiperstymulacji.</p> <p>Protokoły stymulacji jajczkowania należy jednak dobrać indywidualnie do profilu pacjentki (sytuacji klinicznej). Na przykład stosowanie ultradługich i długich protokołów stymulacyjnych jest wskazane u pacjentek z endometriozą, co wiąże się z wyraźnie większą skutecznością leczenia. Zużycie gonadotropin jest zawsze mniejsze, a czas trwania stymulacji jest krótszy przy stosowaniu <b>dawek codziennych</b> niż przy stosowaniu postaci depot analogu agonistycznego. EBM nie wskazuje na różnice w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w zależności od stosowanych gonadotropin (FSH vs. hMG).</p> <p>W zależności od sytuacji klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym GnRH.</li> <li>• Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą agonistycznym GnRH. Długi protokół stymulacji.</li> </ul> <p><b>Nie ma znaczenia rodzaj stosowanych gonadotropin.</b></p>	<p>W zależności od sytuacji klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym GnRH.</li> <li>• Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą agonistycznym GnRH. Długi protokół stymulacji.</li> </ul>

[REDACTED]	Puregon 10 – 20 % , Gonal F 30 – 40 % , Fostimon 10 – 20 %	Przy założeniu, że pozostałe technologie zostaną refundowane ich stosowanie rozłoży się mniej więcej równo na poszczególne technologie. Wiadomo, że efekty różnych gonadotropin nie są równoważne. Stosowanie będzie dobierane indywidualnie do pacjenta i doświadczenia lekarza stosującego	Ceny poszczególnych technologii są podobne Nieco tańsza jest technologia z Menopurem i Fostimonem	Wyniki są podobne	W rekomendacjach zalecana jest indywidualizacja wyboru protokołu i rodzaju gonadotropin w zależności od wskazań, wieku pacjentki, rezerwy jajnikowej.
------------	--	--	--	-------------------	---

Przedstawione w Tabeli 7 preparaty nie stanowią technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji gdyż stosowane są w innej fazie procesu terapeutycznego, niemniej są finansowane we wskazaniach: „monitorowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego” (Pregnyl) oraz „zapłodnienie in vitro” (Luteina)

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniach wnioskowanych i obejmujących oceniane wskazania [obwieszczenie MZ – 01.01.2014 r.].

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Gonadotrophinum chorionicum	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	5000 j.m. 1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	59099907 13530	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	18,36	24,64	24,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>1</sup>	30%	7,39
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist. Po 15 szt.)	59099905 69380	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>2</sup> Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
	Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	30 tabl.	59099910 76207	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	43,20	54,40	54,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>2</sup>	ryczałt	3,56
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	59099902 67422	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	11,58	14,7	8,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,33
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych										

## Kontrolowana hiperstymulacja jajników

Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099905 69380	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>3</sup> Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
---------------	----------------------------------	-------------------------------	-------------------	--	-------	-------	-------	---	---------	------

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

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

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

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do grupy terapeutycznej gonadotropin: G03GA (ATC/DDD Index wg WHO) zalicza się następujące leki:

- Gonadotropina kosmówkowa,
- Ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina),
- Gonadotropina osoczowa,
- Urofolitropina,
- Folitropina alfa,
- Folitropina beta,
- Lutropina alfa,
- Koryfolitropina alfa,
- Gonadotropina kosmówkowa alfa,
- Preparaty złożone.

Ze względu na brak refundacji w Polsce, dla którejkolwiek z powyższych substancji, wnioskodawca dokonał wyboru komparatorów w oparciu o dostępność badań, dostarczających wyniki (skuteczności i bezpieczeństwa) bezpośredniego porównania z wnioskowaną technologią.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru [na podst. APD wnioskodawcy].

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
		Brak uwag - zasadny wybór komparatora.

Zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką w ocenianiu wskazaniu aktualnie stosuje się następujące produkty lecznicze: Gonal F (folitropina alfa), Menopur (menotropina) i Fostimon (urofolitropina).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W dniach 30-31 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne w Agencji w celu zidentyfikowania opracowań wtórnych nieuwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy, jak również opracowań opublikowanych po dacie wyszukiwania przez wnioskodawcę. Nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych.

W poniższej tabeli przedstawiono opisy opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną menotropiny w hiperstymulacji jajników [na podst. Tab 45 AKL]

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


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



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


--	--	--	--



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny, który jest zgodny z polskimi wytycznymi HTA m.in.: pod względem: przeszukanych baz danych (Medline, Embase, Cochrane Library, European Society of Human Reproduction and Embryology oraz American Society for Reproductive Medicine).

W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych przy użyciu operatorów logicznych Boole'a oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (podano ich inicjały), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 10-12.08.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	populację pacjentów stanowią chore poddawane kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, w szczególności takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka, przeniesienie gamety do jajowodu oraz śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej		Brak uwag
<b>Interwencja</b>	Menopur (wysoko oczyszczona menotropina; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG),		Brak uwag
<b>Komparatory</b>			Brak uwag – patrz rozdz. 3.1.2.
<b>Punkty końcowe</b>	1. skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek ciąż trwających,</li> <li>• odsetek ciąż klinicznych,</li> <li>• odsetek żywych urodzeń,</li> </ul> 2. profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (m.in. zespołu hiperstymulacji jajników, poronień (odsetek ciąż utraconych), rozwoju ciąży pozamacicznej, wzdęcia brzucha, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji w miejscu iniekcji),</li> <li>• jakichkolwiek działań niepożądanych,</li> <li>• ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych,</li> <li>• wycofania z badania z powodu działań niepożądanych</li> </ul>		Brak uwag
<b>Typ badań</b>	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu	Mniej niż 2 w skali Jadad dla RCT lub opracowania wtórne o	Do analizy zostały włączone publikacje dostępne w formie

## Kontrolowana hiperstymulacja jajników

	bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne)		abstraktów, które zostały ocenione na 1 w skali Jadad – niekonsekwencja w podejściu analitycznym
<b>Inne kryteria</b>	badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim		Brak uwag

## 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono opis włączonych badań.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podst. Tab. 25 AKL]

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



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





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



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

Tabela 12. Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podst. Tab. 2 AKL].

Badanie	Punkty końcowe*	
	Ciąże trwające	Ciąże kliniczne
<b>EISG</b>	potwierdzenie za pomocą dopochwowego badania USG rozwoju klinicznej ciąży w 10. tygodniu po pobraniu oocyty w jednym cyklu leczenia po przeniesieniu zarodków w jednym cyklu leczenia	potwierdzenie w badaniu USG rozwoju ciąży w co najmniej 4. tygodniu po pobraniu oocyty
<b>MERIT</b>	potwierdzenie za pomocą dopochwowego badania USG co najmniej jednego żywego płodu w jamie macicy w 10.-11. tygodniu po przeniesieniu zarodków w jednym cyklu leczenia	potwierdzenie za pomocą dopochwowego badania USG co najmniej jednego pęcherzyka ciążowego w jamie macicy i stwierdzenie bicia serca w 5.-6. tygodniu po przeniesieniu zarodków
<b>Hompes 2008</b>	potwierdzenie w badaniu USG bicia serca płodu w jamie macicy po 10. tygodniu od przeniesienia zarodków	-
<b>Bosch 2008</b>	potwierdzenie w badaniu USG co najmniej jednego żywego płodu w jamie macicy po 20. tygodniu rozwoju ciąży	potwierdzenie w badaniu USG co najmniej jednego pęcherzyka ciążowego w jamie macicy i stwierdzenie bicia serca w 4.-5. tygodniu po przeniesieniu zarodków
<b>Ye 2012</b>	potwierdzenie w badaniu USG co najmniej jednego żywego płodu w jamie macicy w 10. tygodniu po pobraniu oocytów	potwierdzenie w badaniu USG obecności pęcherzyka ciążowego w jamie macicy w 28.-35. dniu po przeniesieniu zarodków
<b>NCT00257556</b>	potwierdzenie bicia serca płodu po 9. tygodniu od pierwszego pozytywnego testu ciążowego	-

- nie oceniano w badaniu; \*Nie podano definicji innych punktów końcowych oraz wymienionych punktów końcowych w innych badaniach.

Tabela 13. Występowanie ocenianych punktów końcowych (analiza skuteczności i bezpieczeństwa) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podst. Tab. 2 AKL].

Punkt końcowy	Badania kliniczne
<b>Analiza skuteczności</b>	
Ciąże trwające	EISG, MERIT, Hompes 2008, Bosch 2008, Ye 2012, NCT00257556, Kilani 2002/03, Aydin 2012, Bjercke 2010
Ciąże kliniczne	EISG, MERIT, Bosch 2008, Ye 2012, Aydin 2012, Bosch 2005
Żywe urodzenia	MERIT, Hompes 2008, Bosch 2008, Ye 2012, Bjercke 2010
<b>Analiza bezpieczeństwa</b>	
Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) [n, %]	EISG, MERIT, Hompes 2008, Bosch 2008, Kilani 2002/03, NCT00257556, Bjercke 2010
Utrata ciąży (poronienia) [n, %]	EISG, MERIT, Bosch 2008, Ye 2012, Kilani 2002/03, NCT00257556, Bjercke 2010
Ciąże pozamaciczne [n, %]	MERIT, Bosch 2008, Bjercke 2010
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym także związane z leczeniem [n, %]	EISG, MERIT, Hompes 2008, NCT00257556
Ciężkie działania niepożądane [n, %]	EISG, Hompes 2008, NCT00257556
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe [n, %]	EISG, MERIT, NCT00257556
Reakcje w miejscu iniekcji [n, %]	EISG, NCT00257556

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy jakość włączonych badań oceniana była za pomocą skali Jadad (badania randomizowane) oraz skali NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną).

Ograniczenia odnośnie jakości badań włączonych do analizy określone przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- w ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem



zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście Cochran Q była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted content]

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

[Redacted content]

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





--	--	--	--	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### ChPL Menopur

Do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych występujących u pacjentek leczonych produktem leczniczym Menopur na podstawie ChPL należą: bóle głowy, bóle brzucha, rozdęcie brzucha, nudności, zespół hiperstymulacji jajników (OHSS), ból miednicy, reakcje w miejscu podania (najczęściej był to ból w miejscu podania). Do niezbyt często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) należą zawroty głowy, uderzenia gorąca, wymioty, dolegliwości brzuszne, biegunka, torbiel jajnika, dolegliwości piersi (ból piersi, tkliwość piersi, uczucie niewygody, ból brodawek sutkowych i obrzęk piersi), uczucie zmęczenia.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanego leku w Agencji przeszukano m.in. strony URPL, EMA, FDA, MHRA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty FDA oraz 1 dokument MHRA.

#### FDA

W dokumentach FDA opisano działania niepożądane zidentyfikowane w przeprowadzonych w badaniach klinicznych. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie stosowania wysoko oczyszczonej menotropiny w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach procedur rozrodu

*Kontrolowana hiperstimulacja jajników*

wspomagane (zapłodnienie pozaustrojowe) należały: bóle głowy, bóle brzucha, nudności, a także reakcje skórne w miejscu iniekcji. W raportach zawarto także informacje o m.in. ostrzeżeniach o ryzyku wystąpienia zespołu hiperstimulacji jajników (OHSS) oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych w czasie stosowania wysoko oczyszczonej menotropiną (podobne ryzyko występuje w przypadku stosowania pozostałych gonadotropin).

Źródła:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/216631bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/216631bl.pdf),

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-663\\_Menopur%20For%20Injection\\_mdr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-663_Menopur%20For%20Injection_mdr.PDF),

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-663\\_Menopur%20For%20Injection\\_pharmr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-663_Menopur%20For%20Injection_pharmr.PDF),

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-663\\_Menopur%20For%20Injection\\_statr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-663_Menopur%20For%20Injection_statr.PDF) (data dost.: 03.02.2014 r.)

**MHRA**

Na podstawie krytycznego przeglądu wyników badań klinicznych i obserwacji postmarketingowych nie zidentyfikowano żadnego nowego działania niepożądanego. Od dnia 31 sierpnia 2008 roku, podmiot odpowiedzialny (Ferring Global Pharmacovigilance) zarejestrował 253 przypadki działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Menopur. Łącznie 156 przypadków obserwowanych działań niepożądanych zostało określonych jako związane z zastosowaniem produktu leczniczego Menopur (w okresie od listopada 1999 roku do 31 sierpnia 2008 roku).

Źródło: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con108646.pdf> (data dostępu: 03.02.2014 r.)

**3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej**

AKL wnioskodawcy wykonano w oparciu o systematyczny przegląd dowodów naukowych z metaanalizą ich wyników. W przypadku badań klinicznych, które nie mogły zostać włączone do metaanalizy, wyniki przedstawiono oddzielnie. Do analizy włączono

oraz

W analizie bezpieczeństwa wykorzystano również informacje zawarte w badaniach niższej jakości.

**Analiza skuteczności****Analiza bezpieczeństwa**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4. Ocena analizy ekonomicznej

##### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted text]

[Redacted text]

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







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

			<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>



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

[Redacted]



[Redacted content]



#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy:** ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Menopur (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu w odniesieniu do stosowania [REDACTED]

Firma Ferring Pharmaceuticals Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Menopur dostępnego w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym [REDACTED]

**Technika analityczna:** analiza kosztów konsekwencji oraz analiza [REDACTED]

**Porównywane interwencje:** wysoko oczyszczona menotropina (Menopur) i [REDACTED]  
W związku z brakiem aktualnie refundowanych leków stosowanych w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków, jako komparator wybrano [REDACTED]

**Perspektywa:** NFZ i wspólna.

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż nie odnaleziono dowodów świadczących o wpływie porównywanych interwencji na kategorie kosztu pośredniego.

**Horyzont czasowy:** [REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że program leczenia niepłodności zakłada obecność 3 cykli, jednak w praktyce klinicznej pacjentki mogą być poddawane leczeniu przez większą liczbę cykli (wg badania ankietowego [REDACTED]: u nawet 10% może być przeprowadzone 4 cykle leczenia).

**Dyskontowanie:** nie wykonano (w związku z przyjęciem < 12 miesięcy horyzontu czasowego).

**Koszty:** [REDACTED]

**Model:** [REDACTED]

**Założenia AE wnioskodawcy**

[Redacted text block]

**Analiza wrażliwości:**

[Redacted text block]

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg tab. 17 AE wnioskodawcy].

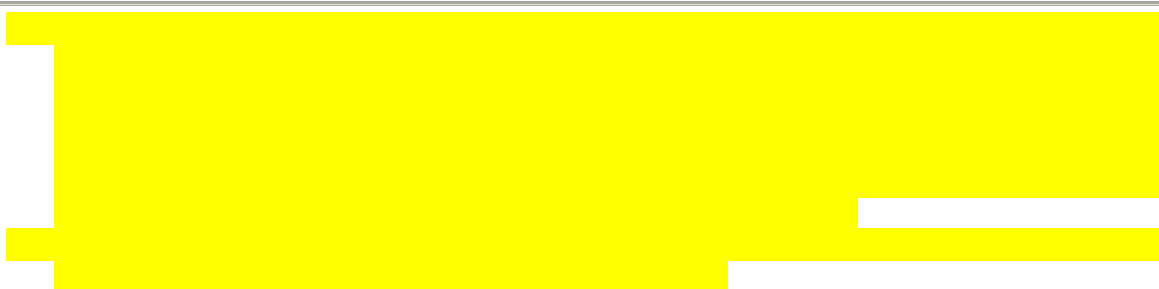
Parametr	Wartość (95% CI: min; max)	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**



### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W związku z brakiem leków refundowanych w analizowanym wskazaniu, wybrano
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag.

\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA).

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

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

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

##### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[redacted]

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

		Warianty cenowe					Warianty kosztów				
		Wariant	Wariant	Warianty cenowe			Wariant	Wariant	Warianty kosztów		
				Wariant	Wariant	Wariant			Wariant	Wariant	Wariant
Warianty cenowe		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Warianty kosztów		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Warianty cenowe	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Warianty kosztów	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Warianty cenowe	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Warianty kosztów	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono własnych obliczeń.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W AE wnioskodawcy porównano menotropinę (Menopur) z [REDAKTOWANE] w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Na podstawie AKL wnioskodawcy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z czym wykonano analizę kosztów konsekwencji i [REDAKTOWANE], które wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej w horyzoncie czasowym wynoszącym [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca ubiega się o wpisanie produktu leczniczego Menopur na listę leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę [REDAKTOWANE]. W ramach analizy założono [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy:** oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Menopur (menotropina) w kontrolowaniu hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART).

Firma Ferring Pharmaceuticals Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Menopur dostępnego w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym [REDAKTOWANE]

#### **Populacja i wielkość sprzedaży**

Populację pacjentek oparto na szacunkach Ministerstwa Zdrowia przeprowadzonych na potrzeby wdrożenia „Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. Niniejszy program ma na celu zapewnienie równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność, a wyczerpały się lub nie istnieją inne metody jej leczenia. Dodatkowo populację tę powiększono o 10%, [REDAKTOWANE] według którego jest to odsetek pacjentek korzystających z hiperstymulacji jajników w ramach ART poza programem rządowym.

[REDAKTOWANE]

**Perspektywa:** NFZ.

**Horyzont czasowy:** 2 lata (2014-2015 r.).

Wnioskodawca przyjął, że jest to okres wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

**Kluczowe założenia**

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto brak finansowania ze środków publicznych menotropiny oraz opcji alternatywnych, które mogą być stosowane w celu hiperstymulacji jajników w ramach ART. Natomiast w ramach scenariusza nowego założono finansowanie wysoko oczyszczonej menotropiny u pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach ART.

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010.

**Koszty:** W BIA wnioskodawcy podano, że uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją substancji czynnych. Są to koszty porównywanych produktów leczniczych oraz koszty ich podania<sup>5</sup>.

Nie uwzględniano kosztów diagnostyki związanej z kontrolowaną hiperstymulacją owulacji w ramach ART, ponieważ wszystkie pacjentki zakwalifikowane do rządowego programu leczenia niepłodności uzyskują finansowanie badań diagnostycznych w ramach tego programu. Natomiast pacjentki korzystające z leczenia poza programem rządowym będą ponosiły pełną odpłatność diagnostyki związanej z kontrolowaną hiperstymulacją owulacji na zasadach komercyjnych.


**Analiza wrażliwości:** w ramach scenariuszy skrajnych założono,

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Wiarygodna prognoza dotycząca finalnej podstawy limitu w grupie nie jest możliwa w związku z tym, iż na etapie opracowywania niniejszej dokumentacji nie były znane rekomendacje Prezesa AOTM dla wszystkich leków stosowanych w ramach metod rozrodu wspomaganego ani intencje Ministerstwa Zdrowia ani opinie Rady Przejrzystości dotyczące potencjalnych grup limitowych.” „Implikuje to ograniczenia w zakresie wnioskowania co do finalnego wpływu na budżet płatnika publicznego”.
- „W oparciu o opinie ekspertów klinicznych w analizie przyjęto, że populacja obejmująca wszystkich świadczeniobiorców, u których wnioskowana technologia teoretycznie mogłaby być zastosowana (wszystkie zarejestrowane wskazania) wynosi około 165 tys. chorych. W praktyce jednak w pozostałych wskazaniach stosowane są różne alternatywne opcje postępowania w związku z czym powyższy szacunek należy traktować z dużą ostrożnością”.
- Przedstawienie „ilościowej prognozy rocznych wydatków NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków

<sup>5</sup> Koszty podania również będą finansowane w ramach programu ministerialnego – przypis analityka AOTM.

stanowiącej refundację ceny menotropiny, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Menopur obarczone jest wysokim poziomem niepewności z powodu braku danych odnośnie złożonych w Ministerstwie Zdrowia wniosków refundacyjnych oraz zawartych w nich ofert cenowych.”

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył, w analizie podstawowej że menotropina po objęciu refundacją [redacted]. Natomiast jak wskazał 1 z ekspertów klinicznych finansowanie menotropiny może przyczynić się do jej większego stosowania. W związku z czym istnieją wątpliwości czy przyjęte przez wnioskodawcę założenie będzie odzwierciedlać rzeczywistą liczbę pacjentek stosujących Menopur w kolejnych 2 latach finansowania.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy wynosi 2 lata, natomiast ciężko stwierdzić, czy jest to wystarczający czas do stabilizacji na rynku gonadotropin.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenie dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem faktycznym. Aktualnie nie jest refundowana żadna substancja czynna w ocenianym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przyjął, [redacted]. Założenie to wzbudza wątpliwości, ponieważ jak podkreślono w AE wnioskodawcy [redacted]. Ponadto należy mieć na uwadze, że w uzupełnieniach do analiz napisano, [redacted]. W związku z czym założenia wnioskodawcy mogą nie odzwierciedlać przyszłego podziału rynku, a co za tym idzie wysokości oszacowanych wydatków ponoszonych przez NFZ na refundację menotropiny.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.

Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	[REDAKTOWANE]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Opis BIA wnioskodawcy był niejasny (patrz uwagi pod tabelą), co powodowało trudności w zrozumieniu założeń przyjętych przez wnioskodawcę, a tym samym obniżało wiarygodność przedstawionej analizy.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Poniżej podano inne wątpliwości i zastrzeżenia analityka AOTM dotyczące BIA wnioskodawcy:

- Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA wnioskodawca powinien przeprowadzić analizę z perspektywy pacjenta, ponieważ będzie on współpłacił za Menopur, w przypadku wydania pozytywnej decyzji o jego objęciu refundacją (wszystkie pacjentki będą dopłacać do leków, a 10% z nich znajdujących się poza programem ministerialnym będzie ponosiło także koszty diagnostyki i monitorowania leczenia). Należy mieć na uwadze, że w BIA wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty menopropiny [REDAKTOWANE].
- Opis i przedstawienie wyników BIA wnioskodawcy są niejasne, np. w scenariuszu nowym założono finansowanie ze środków publicznych menopropiny [REDAKTOWANE]. W obliczeniach przyszłych kosztów NFZ jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek we wnioskowanym wskazaniu uwzględniono tylko koszty menopropiny. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Czytając literalnie zapisy rozporządzenia ws wymagań minimalnych wydaje się, że powyższy zapis sugeruje, że będzie to scenariusz aktualny. Z drugiej strony ciężko potraktować powyższy scenariusz jako scenariusz aktualny, ponieważ nie odzwierciedla on aktualnego stanu finansowania, ponieważ obecnie ze środków publicznych nie jest finansowana żadna substancja czynna we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie w uzupełnieniach do analiz podano, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z czy nie wiadomo czy wnioskodawca założył, że [REDAKTOWANE] będzie finansowana w nowym scenariuszu razem z menopropiną, ale nie będzie stosowana w danym wskazaniu, dlatego nie uwzględniono jej kosztów, czy jest to błąd w wyliczeniach modelu, w których przez pomyłkę nie uwzględniono kosztów [REDAKTOWANE], czy też jest to błąd przy opisie założeń scenariusza przyszłego (założono finansowanie menopropiny i [REDAKTOWANE], a powinno być założono finansowanie menopropiny – wariant 1. lub [REDAKTOWANE] – wariant 2.). W związku z powyższymi wątpliwościami w niniejszej AWA [REDAKTOWANE] przedstawiono jedynie w formie opisowej.

[REDAKTOWANE] Informacje o utworzeniu grupy limitowej są niejasne. W BIA wnioskodawcy poinformowano, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Jednak autorzy BIA wnioskodawcy oprócz informacji podanych powyżej nie zastosowali opisanego podejścia w modelu, nie testowano go także w analizie

wrażliwości.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

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

Przedstawione poniżej obliczenia kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na oszacowaniach liczebności pacjentów.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
WARIANT MAKSYMALNY			

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet miała na celu oszacowanie skutków finansowych wprowadzenia do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Menopur (menotropina) w kontrolowaniu hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Firma wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Menopur dostępnego w aptece na receptę. W analizie założono, że Menopur będzie finansowany ze środków publicznych.

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak finansowania ze środków publicznych menotropiny oraz opcji alternatywnych, które mogą być stosowane w celu hiperstymulacji jajników w ramach ART. Natomiast w scenariuszu nowym założono finansowanie wysoko oczyszczonej menotropiny u pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach ART.

Największym ograniczeniem BIA wnioskodawcy jest niejasny opis, który nie wystarcza do pełnego zrozumienia przyjętych założeń [redacted], a także wątpliwości odnośnie oszacowania dodatkowych wydatków NFZ ponoszonych w związku ze stosowaniem refundowanej menotropiny.

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

#### 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[redacted]

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



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

[REDACTED]

#### Uwagi analityka AOTM:

[REDACTED]

W AR wnioskodawcy nie podano na podstawie jakiego źródła wybrano [REDACTED]

[REDACTED] a przede wszystkim na podstawie jakich danych i w jaki sposób obliczono [REDACTED] (w uzupełnieniach do analiz podano, że źródłem danych były m.in.: dane publikowane przez NFZ, jednak informacje te są niewystarczające do identyfikacji) oraz jakimi kryteriami i założeniami kierowano się przy szacowaniu [REDACTED]

[REDACTED] Nie można było także przeprowadzić weryfikacji obliczeń w dokumencie elektronicznym, dołączonym przez wnioskodawcę do niniejszej analizy, ponieważ [REDACTED] nie zawierały połączeń z innymi komórkami. **W związku z powyższym nie można uznać przedstawionych przez wnioskodawcę wyników za wiarygodne.**

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że [REDACTED]

[REDACTED] Są to wartości większe niż te uzyskane na podstawie przedstawionego rozwiązania. W prawdzie w AR wnioskodawcy poinformowano, że [REDACTED] ale nie przedstawiono takich wyliczeń.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 4 lutego 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania terapeutycznego we wskazaniu określonym we wniosku. Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe w postaci assisted

reproductive techniques, ART, ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation. Nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

W toku wyszukiwania odnaleziono cztery dokumenty (dwa polskie, jeden europejski oraz jeden brytyjski) zawierające wytyczne postępowania terapeutycznego, dotyczące pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych podczas stymulacji jajników. Dwie rekomendacje polskich towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (2012) oraz Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (2011)) zostały przedstawione w formie jednego stanowiska, ze względu na fakt identycznego podejścia do procesu terapeutycznego w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), Polska, 2012/ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTMR), Polska, 2011	Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności	Konsensus ekspertów uzyskany w oparciu o badania kliniczne o najwyższej jakości oraz doświadczenia własne płynące z praktyki klinicznej ekspertów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gonadotropiny, w tym rFSH zalecane są w drugiej linii leczenia, po terapii CC, w celu indukcji hiperowulacji w przygotowaniu do procedury inseminacji domacicznej, w przypadku braku odpowiedniej reakcji na lek, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz jeśli wiek pacjentki przekracza 37 lat.</li> <li>Gonadotropiny uwzględnione są w rekomendacji jako dodatek do protokołów stymulacyjnych przygotowujących do procedury zapłodnienia pozaustrojowego, opartych na agonistach lub antagonistach GnRH. Nie sprecyzowano jakiego rodzaju gonadotropiny są zalecane do użycia (rekombinowane czy pomenopauzalne).</li> <li>Stosowanie preparatów z grupy gonadotropin (menopauzalne i rekombinowane) rekomendowane jest w celu indukcji monoowulacji u kobiet z PCOS. Nie sprecyzowano przy tym, w której linii leczenia zalecane jest stosowanie gonadotropin.</li> </ul>
European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Europa, 2008	Prawidłowa praktyka kliniczna w rozrodzie wspomaganym	Poparty dowodami naukowymi punkt widzenia ekspertów w dziedzinie rozrodu wspomaganego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia gonadotropinami rekomendowana jest jako druga linia leczenia pacjentek, wśród których nie uzyskano owulacji lub ciąży po leczeniu antyestrogenami (CC) lub jako leczenie podstawowe dla pacjentek z niewydolnością lub dysfunkcją czynności podwzgórza.</li> <li>Wytyczne nie uwzględniają opisu interwencji zalecanych w celu uzyskania kontrolowanej hiperstymulacji w programach wspomaganego rozrodu.</li> </ul>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2013	Płodność – ocena i leczenie osób z problemami związanymi z płodnością	Rekomendacje oparte o najwyższej jakości dostępne dowody naukowe.	<ul style="list-style-type: none"> <li>gonadotropiny (moczowe lub rekombinowane) rekomendowane są w stymulacji jajników w ramach procedury przygotowawczej do IVF (gdzie dawka początkowa ustalana jest indywidualnie). Stymulacja jajników za pomocą gonadotropin (jak również cytrynianu klomifenu) przynosi większą skuteczność IVF niż naturalny cykl.</li> </ul>

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania Menopuru w ocenianym wskazaniu. Ograniczenia finansowania odnosiły się do stosowania leku w ramach leczenia prowadzonego przez akredytowane kliniki (PBAC 2012) lub lekarzy specjalistów (HAS 2013).

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia), 2012	Finansowanie leku Menopur® (menotropinum) proszek do wstrzykiwań, 600 jm i 1200 IU u pacjentów otrzymujących leczenie opisane w pozycji 13200, 13201, 13202 lub 13203 w wykazie świadczeń Medicare. Leczenie prowadzą akredytowane kliniki w ramach programu.	<p><b>Zalecenia:</b> PBAC rekomenduje finansowanie leku Menopur w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych Medical Benefit Schedule.</p> <p>Finansowanie jest ograniczone do stosowania w ramach leczenia prowadzonego przez akredytowane kliniki w ramach programu IVF/GIFT.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Rekomendacja PBAC została oparta na analizie minimalizacji kosztów w porównaniu z folitropiną alfa.</p> <p>Kluczowe wyniki przedstawione we wniosku odnosiły się do twardych punktów końcowych: ciąż i żywych urodzeń. W wynikach metaanalizy dla trwających ciąż, PBAC zauważył, że nie ma istotnej różnicy między hMG lub folitropiną alfa dla współczynnika RR 1,12 (95% CI 0,98, 1,28, p = 0,10), lub różnicy ryzyka RD 0,03 (95% CI -0,01, 0,06, p = 0,10).</p> <p>Uznano za jednakowo skuteczne dawki hMG 1,01 IU i folitropiny alfa 1,00 IU, w oparciu o średnią ważoną oszacowań dawki z kluczowych badań; EISG 2002 Kilani2003, Andersen 2006, Bosch 2008, Hompes 2008 i CS004 2009. PBAC wskazał, iż refundacja ze środków publicznych nie powinna spowodować dodatkowych kosztów netto w PBS.</p> <p>W podsumowaniu PBAC stwierdził, że hMG oferują dodatkową opcję kliniczną w</p>

## Kontrolowana hiperstymulacja jajników

		IVF.
HAS (Francja) 2013	Finansowanie produktu leczniczego Menopur m.in. we wskazaniu kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach techniki wspomaganego rozrodu [fr. Induction de l'ovulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée (IVF, GIFT)]	HAS rekomenduje finansowanie leku Menopur w ocenianym wskazaniu z ograniczeniem do stosowania przez lekarzy specjalistów ginekologów, endokrynologów oraz urologów. Poziom refundacji: 100%.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Menopuru w kontrolowanej hiperstymulacji jajników - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTG 2012 PTMR 2011				Żadna z rekomendacji nie wyróżnia wnioskowanej interwencji. (podsumowanie rekomendacji – patrz rozdział 3.1.1.
	Europa	ESHRE 2008				
	Wielka Brytania	NICE 2013				
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2012		+		Finansowanie jest ograniczone do stosowania w ramach leczenia prowadzonego przez akredytowane kliniki w ramach programu IVF/GIFT.
	Francja	HAS 2013		+		Finansowanie ograniczone do stosowania przez lekarzy specjalistów ginekologów, endokrynologów oraz urologów



## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 41. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Menopuru (menotropiny) w hiperstymulacji jajników.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	<p>„Menopur zawiera substancję czynną w postaci menotropiny i może być stosowany u kobiet poddanych leczeniu niepłodności w celu pobudzenia rozwoju więcej niż jednej dojrzałej komórki jajowej w czasie owulacji. Może być stosowany we wszystkich protokołach stymulacji jajczkowania. Zastosowanie protokołu stymulacji jajczkowania powinno być indywidualizowane (zależać od sytuacji klinicznej). Finansowaniu ze środków publicznych powinna podlegać procedura zapłodnienia pozaustrojowego – jej część biotechnologiczna i kliniczna, łącznie ze stymulacją jajczkowania. Innymi słowy, argumenty za finansowaniem stymulacji jajczkowania do zapłodnienia pozaustrojowego (w tym z użyciem ww. leków) są takie same jak te, które uzasadniają finansowanie ze środków publicznych leczenie niepłodności tą metodą. Wymienione leki mogą być stosowane w różnych protokołach stymulacji jajczkowania przed zapłodnieniem pozaustrojowym w celu pobudzeniu wzrostu i dojrzewania kilku pęcherzyków jajnikowych, co daje możliwość</p>	<p>„Istnieją inne leki (interwencje) stosowane w celu stymulacji jajczkowania, w których nie stosuje się menotropiny, a które zapewniają co najmniej równą skuteczność terapeutyczną. Interwencje te są porównywalne w zakresie efektywności kosztowej, a nie są finansowane ze środków publicznych.”</p>	<p>„Jestem zwolennikiem finansowania menotropiny ze środków publicznych w <b>różnych</b> schematach kontrolowanej stymulacji jajczkowania w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie zapłodnienia pozaustrojowego.”</p>

<sup>6</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

	pobrania i zapłodnienia kilku komórek jajowych. Należy jednak wziąć pod uwagę, że protokoły stymulacji jajczkowania różnią się w zakresie skuteczności, kosztów i bezpieczeństwa.”		
	„Menopur powinien być finansowany ze środków publicznych”	„Nie znajduję powodów”	„Cena jednej indukcji lub stymulacji jest zbyt wysoka, aby takie sposoby leczenia pozostawić bez wsparcia ze środków publicznych. Menopur w wymienionych dawkach jest stosowany do mono indukcji jajczkowania przy zaburzeniach jajczkowania (dawki niższe) i stymulacji mnogiego jajczkowania (dawki wyższe). Menopur różni się od preparatów rFSH. Unikalna formuła farmakologiczna (FSH i hCG o działaniu LH) prowadzi do rozwoju pęcherzyka/ pęcherzyków charakteryzujących się odmiennymi parametrami w porównaniu do rFSH. Postępowanie jest co najmniej tak skuteczne jak stosowanie gonadotropin rekombinowanych. W grupie pacjentek ze słabą odpowiedzią dodatek LH zwiększa nieco skuteczność stymulacji. Dodatek hCG pozytywnie wpływa poprzez wzgórek jajonośny na jakość komórek jajowych i odsetek ciąży.”

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

- „Pacjenci opiniują lek (Menopur) pozytywnie zwracając uwagę na możliwość samodzielnie wykonanej iniekcji. Konsultując lek na otwartym portalu pacjenckim skupiającym w chwili obecnej ponad 83 tysiące użytkowników będących osobami nieplodnymi, nie uzyskaliśmy ani jednej informacji zwrotnej nt. skutków ubocznych preparatu. Większość opinii dotyczyła pozytywnych efektów po zastosowaniu Menopuru (odpowiednia ilość dojrzałych komórek jajowych, z których uzyskano ciążę).
- Brak argumentów przeciwko finansowaniu Menopuru ze środków publicznych.
- W ocenie organizacji pacjenckiej preparat Menopur powinien być finansowany ze środków publicznych. Od lipca 2013 t. tj. daty uruchomienia Narodowego Programu Leczenia Nieplodności, otrzymujemy od pacjentów informacje, iż dla części osób nieplodnych skorzystanie z programu refundacyjnego jest nadal poza zasięgiem z uwagi na koszty ponoszone właśnie na część farmakologiczną, które pacjent musi opłacać samodzielnie.

Dla osób cierpiących na wnioskowane wskazanie najbardziej dotkliwe jest „ryzyko wystąpienia OHSS, dolegliwości bólowe związane z hiperstymulacją, dyskomfort psychiczny spowodowany niepewnością co do skutków zastosowanej, kosztownej terapii”.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiołka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812905, Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiołka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812981 oraz Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiołek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113 we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodo wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART), wpłynął do AOTM dnia 04 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20071-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych a także ich uzupełnienia względem rozporządzenia ws. minimalnych

wymagań. [redacted]

### Problem zdrowotny

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem. Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12. Inne źródła podają, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia.

### Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na brak refundacji w Polsce, dla którejkolwiek gonadotropin, wnioskodawca dokonał wyboru komparatorów w oparciu o dostępność badań, dostarczających wyniki (skuteczności i bezpieczeństwa) bezpośredniego porównania z wnioskowaną technologią. [redacted]

Wnioskodawca argumentował wybór w następujący sposób:

[redacted]

Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatora.

### Skuteczność kliniczna

AKL wnioskodawcy wykonano w oparciu o systematyczny przegląd dowodów naukowych z metaanalizą ich wyników. W przypadku badań klinicznych, które nie mogły zostać włączone do metaanalizy, wyniki przedstawiono oddzielnie. Do analizy włączono [redacted]

[redacted] oraz [redacted]

### Skuteczność praktyczna

Nie oceniano.

### Bezpieczeństwo stosowania

W analizie bezpieczeństwa oprócz informacji z badań włączonych do oceny skuteczności analizowano również badania o niższej wiarygodności.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W AE wnioskodawcy porównano menotropinę (Menopur) z [redacted] w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Na podstawie AKL wnioskodawcy [redacted] W związku z czym wykonano analizę kosztów konsekwencji i [redacted], które wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej w horyzoncie czasowym wynoszącym [redacted]

Wnioskodawca ubiega się o wpisanie produktu leczniczego Menopur na listę leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę [redacted]. W ramach analizy założono [redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet miała na celu oszacowanie skutków finansowych wprowadzenia do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Menopur (menotropina) w kontrolowaniu hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Firma wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Menopur dostępnego w aptece na receptę [REDAKTOWANE]  
W analizie założono, że Menopur będzie finansowany ze środków publicznych [REDAKTOWANE].

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak finansowania ze środków publicznych menotropiny oraz opcji alternatywnych, które mogą być stosowane w celu hiperstymulacji jajników w ramach ART. Natomiast w scenariuszu nowym założono finansowanie wysoko oczyszczonej menotropiny [REDAKTOWANE] u pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach ART.

Największym ograniczeniem BIA wnioskodawcy jest niejasny opis, który nie wystarcza do pełnego zrozumienia przyjętych założeń [REDAKTOWANE], a także wątpliwości odnośnie oszacowania dodatkowych wydatków NFZ ponoszonych w związku ze stosowaniem refundowanej menotropiny.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnosiła się bezpośrednio do menotropiny w ocenianym wskazaniu. Włączone do przeglądu rekomendacji publikacje (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) zalecają użycie gonadotropin w procesie stymulacji jajników w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu, nie uwzględniają przy tym ich rozróżnienia względem sposobu ich uzyskania, tj. za pomocą rekombinacji genetycznej lub z moczu kobiet po menopauzie. PTG oraz PTMR zwracają jedynie uwagę na możliwość osiągnięcia większych korzyści z włączenia do terapii gonadotropin o aktywności LH. NICE twierdzi, że rodzaj zastosowanych gonadotropin nie ma wpływu na efekty leczenia. ESHRE nie odnosi się do rodzajów substancji stosowanych w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania Menopuru w ocenianym wskazaniu. Ograniczenia finansowania odnosiły się do stosowania leku w ramach leczenia prowadzonego przez akredytowane kliniki (PBAC 2012) lub lekarzy specjalistów (HAS 2013).

### Uwagi dodatkowe

Brak.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

- Afnan 2009** Afnan M. Identifying real differences in live birth rates between HMG and rFSH in IVF. *Reprod Biomed Online*. 2009;18 Suppl 2:25-30.
- Agrawal 2000** Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73(2):338-343.
- Al-Inany 2005** Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Ovulation induction in the new millennium: recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Mar;20(3):161-9
- Al-Inany 2008** Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT i wsp. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2008 Jan;16(1):81-8.
- Al-Inany 2009** Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, i wsp. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Jun;25(6):372-8.
- Andersen 2006** Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod*. 2006 Dec;21(12):3217-27.
- Arce 2005** Arce JC, Sorensen P. Pooled Analysis of Two Large Randomized Trials Comparing Ongoing Pregnancy Rates With Highly Purified Menotropin and Recombinant FSH in IVF Cycles. *Fertil Steril*. 2005; 84: S320.
- Arce 2013** Arce JC, Smitz J. Live-birth rates after HP-hMG stimulation in the long GnRH agonist protocol: association with mid-follicular hCG and progesterone concentrations, but not with LH concentrations. *Gynecol Endocrinol*. 2013 January; 29(1): 46–50.
- Aydin 2012** Aydin Y, Cepni I, Ocal P, Aydin B i wsp. A randomised open-label trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH agonist cycle. *Human reproduction (Oxford, England)* 2012; 27 Suppl 2: ii248.P-351.
- Bączkowski 2012** Bączkowski T., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, Przewodnik Lekarza 2012;1: 154-158
- Bieber 2009** Bieber E, Sanfilippo JS, Horowitz IR, Ginekologia kliniczna (wydanie polskie pod redakcją Romualda Dębskiego), Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009
- Bjercke 2010** Bjercke S, Tanbo T, Abyholm T, Omland A i wsp. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing their first treatment cycle of IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Aug;89(8):1053-60.
- Bosch 2005** Bosch E, Vidal C, Crespo J, Simon C i wsp. Highly purified HMG vs rec-FSH in GnRH antagonist cycles. The 21st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2005: i115.P-323.
- Bosch 2008** Bosch E, Vidal C, Labarta E, Simon C i wsp. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists--a randomized study. *Hum Reprod*. 2008 Oct;23(10):2346-51.
- Bosch 2008a** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00669786> (Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin Versus Recombinant Follicle Stimulating Hormone in Ovarian Hyperstimulation With Gonadotropin Releasing Hormone Antagonists. A Randomized Study), sierpień 2013.
- Bosch i Pellicer 2005** Bosch E, Pellicer A. hMG altamente purificada (hMG-HP) versus FSH + LH recombinantes en ciclos de fecundación in vitro: estudio economic. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2005; 2(3): 93-99
- Bruynesteyn 2005** Bruynesteyn K, Bonsel GJ, Braat DDM i wsp. Economic evaluation of the administration of follitropin-(3 with a pen device. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 2(1): 26-35
- CDC 2013** Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2011 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2013.
- ChPL Menopur Connolly 2008** Charakterystyka Produktu Leczniczego Menopur®.  
Connolly M, De Vrieze K, Orbelet W i wsp. A cost per live birth comparison of HMG and rFSH randomized trials. *Reproductive BioMedicine Online* 2008; 17(6): 756-763
- Coomarasamy 2008** Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F i wsp. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008 Feb;23(2):310-5.
- Dalal 2012** Dalal RJ, Pai H, Palshetkar N. Effectiveness of HP-hMG vs r-FSH in Patients undergoing IVF/ICSI Cycles with Moderate Male Factor Infertility. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2012; 3(2):51-56.
- Daya 1995** Daya S. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization: Results of a meta-analysis. *Horm Res* 1995;43:224-229.
- EISG** European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78(3):520-8.
- ESHRE 2013** European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>
- Esteves 2009** Esteves SC, Schertz JC, Verza S Jr, Schneider DT i wsp. A comparison of menotropin, highly-purified menotropin and follitropin alfa in cycles of intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Oct 14;7:111.
- Fragoulakis 2012** Fragoulakis V, Kourlaba G, Tartzis B i wsp. Economic evaluation of alternative assisted reproduction techniques in management of infertility in Greece. *Clinicoecon Outcomes Research* 2012; 4:185-92
- Hompes 2008** Hompes PG, Broekmans FJ, Hoozemans DA, Schats R; FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2008 Jun;89(6):1685-93.
- Jee 2010** Jee BC, Suh CS, Kim YB, Kim SH i wsp. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(2):132-7.
- Keye 2005** Keye WR, Webster B, Dickey R, Somkuti S i wsp. Subcutaneously administered Menopur, a new highly purified human menopausal gonadotropin, causes significantly fewer injection site reactions than Repronex in subjects undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Nov 9;3:62.
- Kilani 2002** Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni G i wsp. Elevated efficacy of highly purified human menopausal

## Kontrolowana hiperstymulacja jajników

- gonadotropin (HP hMG) for intracytoplasmic sperm injection (ICSI): Results of a prospective, randomized, controlled trial comparing HP hMG to recombinant Follicle-Stimulating hormone (r-hFSH). *Fertil Steril.* 2002; 78(3 Suppl 1), S53. <http://www.deepdyve.com/lp/elsevier/elevated-efficacy-of-highly-purified-human-menopausal-gonadotropin-hp-R015s99sKd>, sierpień 2013.
- Kilani 2003** Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni GE i wsp. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod.* 2003 Jun; 18(6):1194-9.
- Kuczyński 2005** Kuczyński W., Kontrolowana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny, *Gin Prakt* 2005; 84, 4: 73-77
- Kurzawa 2010** Kurzawa R., Kaniewska D. et al., Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny, *Przewodnik Lekarza* 2010; 2: 149-152
- Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotropin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8:112.
- Lehert 2010** Lloyd A, Kennedy R, Hutchinson J i wsp. Economic evaluation of highly purified menotropin compared with recombinant follicle-stimulating hormone in assisted reproduction. *Fertility and Sterility* 2003; 80(5): 1108-1113
- Lloyd 2003** Marshall D, Webster B, Najmabadi S, Dickey R i wsp. Highly purified (HP) Repronex SC and HP-Repronex IM are as effective as Repronex SC in a prospective, randomized clinical trial evaluating controlled ovarian hyperstimulation (COH) in patients undergoing in-vitro fertilization (IVF) (abstract). *Fertil Steril.* 2002; 77(4 Suppl 3): S15. <http://www.deepdyve.com/lp/elsevier/highly-purified-hp-repronex-sc-and-hp-repronex-im-are-as-effective-as-vz9yPrjGWY/1>, sierpień 2013.
- Marshall 2002** Minister Zdrowia. Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. [https://www.premier.gov.pl/files/program\\_leczenie\\_nieplodnosci\\_metoda\\_zaplodnienia\\_pozaustrojowego\\_na\\_lata\\_2013\\_2016.pdf](https://www.premier.gov.pl/files/program_leczenie_nieplodnosci_metoda_zaplodnienia_pozaustrojowego_na_lata_2013_2016.pdf)
- MZ 2013** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00257556> (A Prospective, Open Label, Randomised, Parallel Group, Comparative Pilot Study to Study the Efficacy and Safety of Highly Purified Menotropin Versus Recombinant FSH (Follitropin Alfa) Administered Subcutaneously to Subfertile Female Patients Undergoing IVF Using Antagonist Downregulation), sierpień 2013.
- NCT00257556** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334425> (The Effect of LH-Priming During Early Follicular Phase on Ovarian Response and Pregnancy Outcome in GnRHa Down-Regulated Women, Stimulated With Exogenous Gonadotrophins in IVF Treatment), sierpień 2013.
- NCT00334425** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202123> (Post Marketing Surveillance of MENOPUR),
- NCT01202123** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225835> (Effect of Highly Purified Menotropin and Recombinant Follicle Stimulating (rFSH, Follitropin Alpha) in Subfertile Female Patients Undergoing IVF on Progesterone Serum Levels During the Follicular Phase and Their Possible Use as Predictors for the Success Rate of Ongoing Pregnancies), sierpień 2013.
- NCT01225835** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01250821> (Gonadotropin Dosage Using a Threshold Nomogram for Ovulation Induction in WHO Group II Anovulatory Infertility), sierpień 2013.
- NCT01250821** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01312766> (Safety and Efficacy Study Comparing a New hMG Formulation (hMG-IBSA) to a Reference Product (Menopur®) in Patients Undergoing Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilisation (IVF)), sierpień 2013.
- NCT01312766** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331720> (Assessment of the Effectiveness and Tolerability of Ovarian Hyperstimulation Protocols Which Are the Most Common in Clinical Practice Using High Purified Gonadotrophins (u-FSH-HP y u-hMG-HP) in IVF/ICSI), sierpień 2013.
- NCT01331720** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345812> (Time-lapse Assessed Evaluation of Embryo Development After Stimulation With Either Recombinant Follicle Stimulating Hormone (FSH) or Urine-derived Follicle Stimulating Hormone (FSH), sierpień 2013.
- NCT01345812** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703728> (SHOview Observational Study. Controlled Ovarian Stimulation by HP-hMG for IVF / ICSI Cycles: Study on Ovarian Hyper Stimulation Syndrome in a Cohort of Women From 18 to 36 Years Old), sierpień 2013.
- NCT01703728** <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872247> (A Pilot Study on the Effect of Ovarian Stimulation With r-hLH/r-hFSH, r-hFSH and hMG in Reducing Apoptosis Rate in Cumulus Cells of Patients Undergoing ICSI), sierpień 2013.
- NCT01872247** Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, NICE clinical guideline 156, National Institute for Health and Care Excellence, February 2013, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>
- NICE 2013** OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (data ostatniego dostępu 11.02.2014 r.) [http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_llr\\_23122013.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_llr_23122013.pdf) (data ostatniego dostępu 11.02.2014 r.)
- Obwieszczenie MZ** obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [http://dziennik.mz.gov.pl/DJUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennik.mz.gov.pl/DJUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (data ostatniego dostępu 11.02.2014 r.)
- Obwieszczenie URPL** Orvieto R, Meltzer S, Liberty G, Rabinson J i wsp. Human menopausal gonadotropin versus highly purified-hMG in controlled ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilisation: does purity improve outcome? *Gynecol Endocrinol.* 2010 Oct; 26(10):733-5.
- Orvieto 2010** Platteau P, Nyboe Andersen A, Loft A, Smits J i wsp. Highly purified HMG versus recombinant FSH for ovarian stimulation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online.* 2008 Aug; 17(2):190-8.
- Platteau 2008** Poulsen PB, Højgaard A, Quartarolo JP. Health economic consequences of the choice of follicle stimulating hormone alternatives in IVF treatment. *Ugeskr Laeger.* 2007; 169(14): 1313-7
- Poulsen 2007** Kuczyński W., Kurzawa R. et al., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności, *Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Ginekol Pol.* 2012, 83, 149-154
- PTG 2012** Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. <http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/>
- PTMR** Wołczyński S, Radwan M, Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności, *Polskie Towarzystwo*
- PTMR 2011**

## Kontrolowana hiperstymulacja jajników

- Medycyny Rozrodu, 2011
- Ruiz-Balda 2005** Ruiz-Balda JA, López JM, Prieto L. Estudio de coste-efectividad de las Técnicas de Reproducción Asistida en España. *Rev Esp Econ Salud* 2005;4(2): 96-102
- Saad 2007** Saad A., Gonadotropin induction of Ovulation; *Obstetrics, Gynaecology And Reproductive Medicine* 17:7, 205-210
- Schöffski 2007** Schöffski O, Sowietzki S, Ludwig M. Entscheidungsbaumanalyse zur Ermittlung der Kosteneffektivität von r-hFSH im Vergleich zu u-hMG in Behandlungszyklen mit assistierten Reproduktionstechniken. *PharmacoEconomics German Research Articles* 2007; 5(1): 29-39
- Smitz 2007** Smitz J, Andersen AN, Devroey P, Arce JC; MERIT Group. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Hum Reprod.* 2007 Mar;22(3):676-87.
- Sorensen 2006** Sørensen P, Arce JC. Live birth rate in IVF cycles is significantly higher after stimulation with highly purified menotropin compared with recombinant FSH. *Human Reproduction* 2006; 21(Suppl): i124.P-322.
- Strona EMA** Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/ema/> (data ostatniego dostępu 10.02.2014 r.)
- Strona MZ** Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia <http://www2.mz.gov.pl/> (data ostatniego dostępu 12.02.2014 r.)
- Strona NFZ** Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php> (data ostatniego dostępu 11.02.2014 r.)
- Strowitzki 2007** Strowitzki T. By treatment protocols: differences in treatment outcomes after antagonist downregulation. 5th World Congress on Ovulation Induction. Rome, Italy, September 13–15, 2007.
- Trew 2010** Trew GH, Brown AP, Gillard S, Blackmore S i wsp. In vitro fertilisation with recombinant follicle stimulating hormone requires less IU usage compared with highly purified human menopausal gonadotropin: results from a European retrospective observational chart review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Nov 8;8:137.
- Turhan 2013** Turhan N, Pekel A, Ayrim A, Kasap B i wsp. Effectiveness of HP-hMG versus r-FSH in patients undergoing IVF/ICSI cycles with moderate male-factor infertility. *Turk J Med Sci* 2013; 43:144-149.
- van Wely 2003** van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2003 Nov;80(5):1086-93.
- van Wely 2011** van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A i wsp. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD005354. doi: 10.1002/14651858.CD005354.pub2.
- Wechowski 2007** Wechowski J, Connolly M, Mcwvan P i wsp. An economic evaluation of highly purified HMG and recombinant FSH based on a large randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2007; 15(5): 500-6
- Wechowski 2009** Wechowski J, Connolly M, Schneider D i wsp. Cost-saving treatment strategies in in vitro fertilization: a combined economic evaluation of two large randomized clinical trials comparing highly purified human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone alpha. *Fertility and Sterility* 2009; 91(4): 1067-1076
- Wex-Wechowski 2010** Wex-Wechowski J, Abou-Setta AM, Kildegaard Nielsen S i wsp. HP-HMG versus rFSH in treatments combining fresh and frozen IVF cycles: success rates and economic evaluation. *Reproductive BioMedicine Online* 2010; 21(2): 166-178
- Wex 2013** Wex J, Abou-Setta AM. Economic evaluation of highly purified human menopausal gonadotropin versus recombinant human follicle-stimulating hormone in fresh and frozen in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm-injection cycles in Sweden. *Clinicoecon Outcomes Research* 2013; 5:381-97
- Wex-Wechowski 2011** Wex-Wechowski J. Highly-purified menotropin compared with recombinant FSH in cycle combinations of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and fresh and frozen in vitro fertilization in protocols with agonists and antagonists in public clinics in Spain: An economic evaluation. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2011; 8(3): 71-83
- Wytyczne AOTM** Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), sierpień 2013.
- Ye 2012** Ye H, Huang G, Pei L, Zeng P i wsp. Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Jul;28(7):540-4.
- Ziebe 2005** Ziebe S, Lundin K, Janssens R, Helmggaard L i wsp. Comparison of embryo quality after stimulation with highly purified menotropin and recombinant FSH in IVF cycles. The 21st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2005. i55.O-205.
- Ziebe 2007** Ziebe S, Lundin K, Janssens R, Helmggaard L i wsp. Influence of ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters in patients undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2007 Sep;22(9): 2404-13.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), Health Economics Consulting, Warszawa, wrzesień 2013
- Zal. 2. [REDACTED] Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza kliniczna (AK), przegląd systematyczny badań, Centrum HTA, Koordynacja projektu R. Zysk (Health Economics Consulting) Warszawa/Kraków, wrzesień 2013
- Zal. 3. [REDACTED] Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza ekonomiczna (AE), Centrum HTA, Koordynacja projektu R. Zysk (Health Economics Consulting) Warszawa/Kraków, listopad 2013
- Zal. 4. [REDACTED] MENOPUR® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Health Economics Consulting, Warszawa, listopad 2013
- Zal. 5. [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), Health Economics Consulting, Warszawa, listopad 2013
- Zal. 6. [REDACTED] Aneks do analizy problemu decyzyjnego Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), Badanie ankietowe „Stosowanie leków w hiperstymulacji owulacji w ramach ART w polskich ośrodkach klinicznych” Health Economics Consulting, Warszawa, wrzesień/listopad 2013
- Zal. 7. [REDACTED] Uzupełnienia do raportów HTA, Warszawa, styczeń 2014 r.