



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Gonal-f (folitropina alfa) 75 IU i 900 IU we wskazaniach:

- **brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu,**
- **stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego,**
- **w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-5/2014

Data ukończenia: 08 maj 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Merck Sp.z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sp.z.o.o. 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: Merck Sp.z.o.o.

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 (IBSA Farmaceutici Italia Srl., Ferring GmbH, MSD Polska Sp.z.o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (IBSA Farmaceutici Italia Srl., Ferring GmbH, 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: IBSA Farmaceutici Italia Srl., Ferring GmbH, MSD Polska Sp.z.o.o

Wykaz skrótów

<p>AE – analiza ekonomiczna AKL – analiza kliniczna AMH – oznaczenie hormonu anty-Mullerowskiego AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych ART – techniki wspomaganego rozrodu ASRM – American Society for Reproductive Medicine AWA – analiza weryfikacyjna Agencji bd – brak danych BM – brak miesiączki BMI (ang. <i>Body Mass Index</i>) – wskaźnik masy ciała BO – brak owulacji CAD – dolar kanadyjski CC (ang. <i>Clomiphene Citrate</i>) – cytrynian klomifenu CEA (ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>) – analiza kosztów efektywności CER (ang. <i>Cost-Effectiveness ratio</i>) – iloraz kosztów i efektów ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego CI (ang. <i>Confidence Interval</i>) – przedział ufności CMA (ang. <i>Cost-minimization analysis</i>) – analiza minimalizacji kosztów COH (ang. <i>Controlled Ovarian Hiperstymulation</i>) – kontrolowana hiperstymulacja jajników CZN – cena zbytu netto DDD (ang. <i>Defined Daily Dose</i>) – określona dawka dobową E2 – estradiol EMA – <i>European Medicines Agency</i> ESHRE – <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> EUR - euro FAS – <i>full analysis set</i> FDA – <i>Food and Drug Administration</i> FSH (ang. <i>Follicle-stimulating hormone</i>) – hormon folikulotropowy, folitropina GBP – funt brytyjski GCP (ang. <i>good clinical practice</i>) – dobra praktyka kliniczna GnRH (ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>) – gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę HAS – <i>Haute Autorite de Sante</i> hCG (ang. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>) – ludzka gonadotropina kosmówkowa HEED – Health Economic Evaluations Database HH – hipogonadyzm hipogonadotropowy HKCOG – <i>Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists</i></p> <p>[Redacted]</p> <p>HSG – histerosalpingografia HTA (ang. <i>Health technology assessment</i>) – ocena technologii medycznych HyCoSy – histerosalpingosonografia kontrastowa ICER (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness ratio</i>) – inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności ICSI (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>) – docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika ICSI-PESA – mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza ICSI-TESA – mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji jądra IHH – izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy IS – istotne statystycznie ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem IU (j.m.) - (ang. <i>international unit</i>) – jednostka międzynarodowa (j.m.) IUI (ang. <i>intrauterine inseminations</i>) – inseminacja domaciczna IUI-D (ang. <i>intrauterine inseminations using donor semen</i>) – inseminacja domaciczna z wykorzystaniem nasienia dawcy IUI-H (ang. <i>intrauterine inseminations using husband/partner's semen</i>) – inseminacja domaciczna z wykorzystaniem nasienia męża/partnera IVF (ang. <i>In Vitro Fertilization</i>) – zapłodnienie in vitro IVM (ang. <i>in vitro maturation</i>) – dojrzewanie komórek jajowych poza organizmem Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej LH (ang. <i>Luteinizing Hormone</i>) – hormon luteinizujący MD (ang. <i>Mean Difference</i>) – średnia różnica MZ – Ministerstwo Zdrowia nd - Nie dotyczy NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia NI – nie istnieje NICE – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i></p>
--

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

NS – nieistotne statystycznie

OHSS (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*) – zespół hiperstymulacji jajników

OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej

OR – iloraz szans

PCOS (ang. - *Polycystic Ovary Syndrome*) – zespół policystycznych jajników

PP – analiza zgodna z protokołem leczenia

PPP – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;

PPP+P – perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów;

PSA (ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) – probabilistyczna analiza wrażliwości

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu

RB – korzyść względna

RCT – randomizowane badanie kliniczne

rFSH – rekombinowany hormon folikulotropowy (rekombinowana folitropina)

rFSHa (ang. *Recombinant Follicle Stimulating Hormone Alfa*) - rekombinowany hormon folikulotropowy alfa

rLH (ang. *Lutropin alfa*) – lutropina alfa

RM – rzadka miesiączka

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 – Rada Przejrzystości

RR – ryzyko względne

RSS – instrument podziału ryzyka.

s.c. – podskórnie

SD – odchylenie standardowe

SEM – błąd standardowy

SOGC – Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

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

TSH – hormon tyreotropowy

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.)

WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

WMD – średnia ważona różnica

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

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	49
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	52
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	61
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	62
4. Ocena analizy ekonomicznej	63
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	63
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	66
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	71
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	71
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	71
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	75
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	81
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	82
5. Ocena analizy wpływu na budżet	84
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	88
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	88
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	92
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	94
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	94
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	94
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	95
9.1. Rekomendacje kliniczne	95
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	96
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	97
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	98
11. Opinie ekspertów.....	100
12. Kluczowe informacje i wnioski	101
13. Źródła.....	105
14. Załączniki	107

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

24.02.2014 r., MZ-PLR-460-20514-1/MKR/14

24.02.2014 r., MZ-PLR-460-20514-2/MKR/14

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:

- Gonal-f (folitropina alfa) roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg), 1 fiol. + 1 amp.-strzk., z rozp., kod EAN: 5909990697304,
- Gonal-f (folitropina alfa) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml), 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 5909990007240.

Wnioskowane wskazanie:

- brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu,
- stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomagane go,
- w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.

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)

• [redacted]

• [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted] [redacted]

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:

Merck Sp.z.o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania
(Merck Sp. z o.o. – miejscowy przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w Polsce).

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Teva Pharma B.V. – Ovaleap (folitropina alfa) [EMA 2014].

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Ferring GmbH – Menopur, Menogon (menotropina), Bravelle (urofolitropina),
 2. IBSA Farmaceutici Italia S.r.l. – Merional (menotropina), Fostimon (urofolitropina),
 3. Merck, Sharp & Dohme Ltd. – Fertavid (folitropina beta), Pergoveris (folitropina alfa + lutropina alfa),
 4. N.V. Organon – Elonva (koryfolitropina alfa), Puregon (folitropina beta) [EMA 2014, URPL 2014].
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonal-f (folitropina alfa) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml), 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 5909990007240 oraz roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 j.m. (5,5 µg), 1 fiol. + 1 amp.-strzk. z rozp., kod EAN: 5909990697304 we wskazaniach:

- brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu,
- stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego,
- w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH,

wpłynął do AOTM dnia 27 lutego 2014 r., pismami znak: MZ-PLR-460-20514-1/MKR/14 i MZ-PLR-460-20514-2/MKR/14, 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:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Gonal-f® (folitropina α) u kobiet z brakiem jajczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu lub poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH, Aestimo, Kraków 2014,
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. Gonal-f® (folitropina α) u kobiet z brakiem jajczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu lub poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH, Aestimo, wersja 1.0, Kraków 2014,
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna, wpływu na system opieki zdrowotnej i analiza racjonalizacyjna. Gonal-f® (folitropina α) u kobiet z brakiem jajczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu lub poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH, Aestimo, wersja 1.0, Kraków 2014.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 26 marca 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-5(6)/SZ/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismami z dnia 02 kwietnia 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20514-6/MKR/14 i MZ-PLR-460-20514-5/MKR/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 22 kwietnia 2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismami z dnia 17 kwietnia 2014 r. znak: MZ-PLR-460-20514-7/MKR/14 i MZ-PLR-460-20514-8/MKR/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 Gonal F (folitropina alfa) we wnioskowanych wskazaniach.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [AOTM 2014]

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
folitropina beta			
Puregon (folitropina beta): - 300 j.m./0,36 ml, roztwór do	Stanowisko RP nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Stanowisko RP	Zalecenia: Rada Przejrzystości (RP) uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem

<p>wstrzykiwań, kod EAN 5909990339754, - 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN 5909990339761</p>	<p>nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.</p>	<p>wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu</p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowodu naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.</p>	<p>uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu,</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, 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.</p>
koryfolitropina alfa			
<p>Elonva (koryfolitropina alfa): - 100 µg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997077482, - 150 µg, roztwór do wtryskiwań, kod EAN: 5909997077499</p>	<p>Stanowisko RP nr 12/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Stanowisko RP nr 13/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacje kliniczne (PTG, PTMR, NICE) zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leków Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie techniki wspomaganego rozrodu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Elonva (koryfolitropina alfa) w ocenianym wskazaniu. Lek powinien być refundowany,</p> <p>Dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę. Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady, zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.</p>
menotropina			
<p>Menopur (menotropina): - 1200 IU FSH 1200 IU LHx1, EAN: 5909990812905; - 600 IU FSH 600 IU LHx1, EAN: 5909990812981; - 75 IU FSH 75 IU LHx5, EAN: 5909990981113</p>	<p>Stanowisko RP nr 56/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Stanowisko RP nr 57/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Stanowisko RP nr 58/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Menopur we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART. RP ze względu na duże obciążenie budżetu NFZ, przy trudnej obecnie ocenie wielkości populacji świadczeniobiorców</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMR, ESHRE,</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Menopur we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Menopur we wnioskowanym wskazaniu z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART. Prezes Agencji sugeruje wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka. Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMR, ESHRE, NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo</p>

		NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnoskowanego preparatu w powyższym wskazaniu.	stosowania gonadotropin we wnoskowanym wskazaniu.
--	--	---	---

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-326-2013> <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-327-2013> <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-344-2013>

W 2013 r. AOTM oceniała także następujące produkty lecznicze:

- Zoladex (goserelina) we wskazaniu: rozród wspomagany,
- Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu,
- Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu: desensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART).

Goserelina 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. Ganireliks otrzymał pozytywne stanowisko RP oraz rekomendację Prezesa Agencji w związku z faktem, że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w ocenianym wskazaniu. Tryptorelina uzyskała pozytywne stanowisko RP oraz rekomendację Prezesa Agencji na podstawie wystarczająco udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwa jej stosowania w ramach technik wspomaganego rozrodu.

Goserelina, ganireliks i tryptorelina są analogami GnRH, w związku z czym nie są technologiami alternatywnymi dla ocenianej interwencji.

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-142-2013> <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-328-2013> <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-348-2013>

2.4. Problem zdrowotny

- 1) Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) niepłodność to choroba układu rozrodczego określana 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 specjalistycznego [PTG 2012, Kurzawa 2010].

W obowiązującym ministerialnym programie zdrowotnym „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” mówi się o 1,2-1,3 mln bezpłodnych par, z czego część wymaga leczenia metodą wspomaganego rozrodu. Krajowi eksperci szacują, że około 15 tys. par w Polsce wymaga leczenia metodą in vitro.

Etiologia i patogeneza

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20-30% par współistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ

na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 45 r.ż. zaniknąć całkowicie [Radwan 2011]. Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne [Kurzawa 2010]. Ważną przyczyną niepłodności są też przebyte zakażenia (głównie *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoea*), które zalicza się do podstawowych przyczyn niepłodności mechanicznej. Nie bez znaczenia są też czynniki związane ze stylem życia, takie jak: palenie papierosów, spożywanie alkoholu, nadmierny stres, otyłość. W ok. 15% przypadków nie udaje się ustalić czynnika ograniczającego płodność, co określa się mianem niepłodności idiopatycznej [Bączkowski 2012].

Klasyfikacja

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- a) bezwzględną (7-15% przypadków), która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- b) ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, występujące 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>].

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 (USG, HSG lub HyCoSy). Diagnostyka funkcji jajnika powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych i ocenę jajczkowania (pomiar stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej oraz badanie ultrasonograficzne). 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, dojrzwania komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy [PTG 2012].

ART obejmują:

- a) 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 klomifenu, FSH lub obydwo ma jednocześnie.

W COH przygotowującej do IVF lub ICSI wykorzystuje się z kolei schematy oparte na agonistach lub antagonistach hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), 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 wysokooczyszczzonej z moczu (z wyjątkiem LH) oraz w formie rekombinowanej (folitropina alfa i folitropina beta). FSH (z lub bez LH) podaje się w celu pobudzenia wzrostu pęcherzyków jajnikowych. Natomiast 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 (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) Brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Brak owulacji to stan, w którym pęknięcie pęcherzyka jajnikowego z jednoczesnym uwolnieniem komórki jajowej nie występuje (anowulacja, *amenorrhoea*) lub występuje nieregularnie (oligoowulacja, określona jako mniej niż 8 miesiączek/rok lub cykle dłuższe niż 35 dni)). Zalicza się go do jajnikowych czynników niepłodności. Mimo że zaburzenia owulacji mogą być powodowane przez szereg czynników, większość z nich jest wynikiem nierównowagi poziomu żeńskich hormonów płciowych. W dużej liczbie przypadków przyczyną może być też zespół policystycznych jajników (PCOS). Istnieje cały zakres różnorodnych klinicznie stanów między brakiem owulacji a normalną owulacją [AHFMR 2004, Bieber 2009].

Epidemiologia

Zaburzenia owulacji (w tym anowulacja oraz oligoowulacja) występują u 15-20% wszystkich niepłodnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. Szacuje się, że u ok. 40% nastoletnich kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego diagnozowany jest PCOS.

30% wszystkich przypadków niepłodności rozpoznawanych jest u kobiet z niewydolnością układu podwzgórzowo-przysadkowego oraz dysfunkcją podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikową. W praktyce klinicznej ta druga grupa występuje znacznie częściej i sprawia większe trudności w osiągnięciu pozytywnych efektów terapeutycznych. U przeważającej części tych pacjentek diagnozuje się PCOS (60-85%). Większość z nich charakteryzuje się miesiączką o zmniejszonej częstotliwości występowania – oligoowulacja (90%), a u 30% miesiączka nie występuje (anowulacja) [AHFMR 2004, Adrews 2011].

Etiologia i patogeneza

Jeśli wykluczy się ciążę, to wtórny brak miesiączki, czyli zatrzymanie miesiączkowania po *menarche*, może być wynikiem: PCOS, hiperprolaktynemii, niewydolności jajników, podwzgórzowego braku miesiączki lub innych zaburzeń endokrynologicznych.

Najsilniejsze powiązanie anowulacji występuje z PCOS, którego etiopatogeneza nie jest w dalszym ciągu wystarczająco dobrze poznana. W piśmiennictwie brak jest wyników dużych badań epidemiologicznych dotyczących czynników ryzyka zespołu. W badaniach przeprowadzonych na małych grupach pacjentek obserwowano istotnie statystycznie zwiększoną częstość występowania PCOS wśród kobiet z niską masą urodzeniową, przedwczesnym rozpoczęciem dojrzewania płciowego oraz występowaniem *menarche* powyżej 15 r. ż. Dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka towarzyszącym temu zespołowi jest otyłość. Ponadto obserwuje się tendencję do jego rodzinnego występowania.

W najnowszym piśmiennictwie dominują następujące, wzajemnie nie wykluczające się modele patofizjologiczne PCOS:

- model gonadotropowy: zaburzenie wydzielania LH oraz biologicznej aktywności FSH jako pierwotny mechanizm etiologiczny,
- model jajnikowy: zaburzenie syntezy i metabolizmu androgenów w jajniku jako pierwotny mechanizm etiologiczny,
- model insulino zależny: zaburzenie wydzielania i aktywności insuliny jako pierwotny mechanizm etiologiczny.

W ostatnich latach pojawiają się także sugestie o roli czynników immunologicznych i produktów stresu oksydacyjnego w jego patofizjologii [Bieber 2009, Radomski 2007, ASRM 2008].

Klasyfikacja

Zaburzenia owulacji wg WHO to:

- Grupa I: niewydolność układu podwzgórzowo-przysadkowego (podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy);
- Grupa II: dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowa (głównie w postaci PCOS);
- Grupa III: niewydolność jajników [NICE 2013].

Obraz kliniczny

Przewlekły brak jajczkowania objawia się nieregularnym rytmem krwawień, brakiem miesiączki oraz kilkakrotnie stwierdzanymi w obrazie USG jajnika pęcherzykami < 10 mm. Brak owulacji jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym niepłodności, a jednocześnie w dużej liczbie przypadków wskazuje na występowanie PCOS. Zespół ten jest przewlekłą chorobą, która objawia się przedwczesnym dojrzewaniem, otyłością, nieregularnością lub brakiem cykli miesięczkowych a także hiperandrogenizmem (trądzik, hirsutyzm) [AHFMR 2004, Bieber 2009].

Diagnostyka

Klinicznie zaburzenia owulacji manifestują się zaburzeniami rytmu krwawień miesięcznych o typie *oligo-*, *poli-* lub *amenorrhoe* oraz krwawień czynnościowych. Brak owulacji w danym cyklu może zostać potwierdzony poprzez oznaczanie stężeń progesteronu w surowicy krwi (poniżej 2 ng/ml). Oznaczenie stężenia gonadotropin, AMH, androgenów, prolaktyny i TSH w surowicy krwi służy do różnicowania przyczyn obserwowanych zaburzeń. Potencjał reprodukcyjny jajników (tzw. rezerwę jajnikową) ustala się na podstawie oznaczeń hormonalnych – FSH (w wybranych sytuacjach LH) i estradiolu (w 2-5 dniu cyklu) lub AMH (niezależnie od dnia cyklu) oraz badania USG (ocena ilości pęcherzyków antralnych na początku cyklu) [PTMR 2011].

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne dla PCOS wg wytycznych klinicznych [NIH 2012].

NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS Society 2006
<ul style="list-style-type: none">- Przewlekła anowulacja,- Kliniczne i/lub biochemiczne oznaki hiperandrogenizmu (z wykluczeniem tych, o innej, potwierdzonej etiologii). Wymagane jest spełnienie obydwu kryteriów.	<ul style="list-style-type: none">- Oligo- i/lub anowulacja,- Kliniczne i/lub biochemiczne oznaki hiperandrogenizmu,- Policystyczne jajniki. Wymagane jest spełnienie dwóch z trzech kryteriów.	<ul style="list-style-type: none">- Kliniczne i/lub biochemiczne oznaki hiperandrogenizmu,- Dysfunkcja jajników (oligo- i/lub anowulacja i/lub wielotorbielowata budowa jajników). Wymagane jest spełnienie obydwu kryteriów.

Leczenie i cele leczenia

U kobiet z przewlekłym brakiem jajeczkowania, które pragną zająć w ciążę, należy farmakologicznie indukować monoowulację, co składa się na pierwszy, podstawowy etap postępowania w leczeniu niepłodności. Przed przystąpieniem do indukcji jajeczkowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika. U pacjentek z nieprawidłową masą ciała przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć próbę jej unormowania. Konieczna jest również ocena drożności jajowodów oraz określenie jakości nasienia partnera. Sposób indukcji owulacji zależy od przyczyny braku jajeczkowania.

Tabela 3. Leczenie anowulacji w zależności od przyczyny zaburzeń [Crosignani 1999].

Przyczyna anowulacji	Rodzaj zalecanego leczenia
Hiperprolaktynemia	Leki obniżające poziom prolaktyny; pulsacyjne podawanie GnRH; HMG.
Hipogonadotropizm	Poradnictwo; pulsacyjne podawanie GnRH; HMG.
Normogonadotropia	Dieta (w przypadku występowania nieprawidłowego wskaźnika BMI); antyestrogeny; HMG, FSH.
Hipergonadotropizm	Brak zalecanego leczenia.

Antyestrogeny (cytrynian klomifenu, CC) oraz egzogenne gonadotropiny (preparaty FSH, FSH i LH) są najczęściej wykorzystywane w leczeniu normogonadotropowych zaburzeń owulacji. Lekiem pierwszego rzutu jest CC (w dawce 50 mg lub 100 mg na dobę przez 5 dni w pierwszej fazie cyklu), pozwalający na uzyskanie owulacji u większości kobiet z zaburzeniami owulacji. Dopiero oporność na ten lek oraz występowanie działań niepożądanych jest wskazaniem do stosowania gonadotropin.

U pacjentek z hiperprolaktynemią stosuje się leki z grupy agonistów receptora D2 dopaminy. U pacjentek z PCOS podaje się cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczone moczopochodne preparaty gonadotropin menopauzalnych. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, przy braku odpowiedniej odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu, może być wskazane podanie metforminy [Andrews 2011, Bączkowski 2012, PTG 2012].

Zasadą stosowania gonadotropin w stymulacji jajeczkowania powinno być podawanie takiej dawki, która przekroczy indywidualny próg wrażliwości, ale tylko w takim stopniu, aby wydukować rozwój jednego pęcherzyka. Dawki progowej nie można ustalić na podstawie danych klinicznych. Stymulację powinno się rozpoczynać od niskich dawek (FSH 37,5-50 IU podawana przez 7 dni). Przy podawaniu stałej dawki FSH jego maksymalne stężenie osiągnęte jest w 5 dniu stosowania. Oznacza to, że osiągnięte stężenie FSH w surowicy krwi powinno być wystarczające do wprowadzenia pęcherzyka w tor rozwoju zależny od gonadotropin. Stymulacja owulacji gonadotropinami u kobiet jest skuteczną metodą przynoszącą dobre wyniki leczenia niepłodności. Wymaga pewnego doświadczenia w jej stosowaniu, ścisłego monitorowania i nie jest pozbawiona ryzyka powikłań [<http://rozrodczosc.pl/ptmr/index.php?page=stymulacja-monoowulacji>].

Przebieg naturalny i rokowanie

Nieleczony PCOS, który jest bezpośrednio powiązany z brakiem owulacji, jest uważany za zaburzenie trwające aż do menopauzy. Przeprowadzone badania potwierdzają hipotezę, że kobiety z tym zespołem są narażone na większe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W związku z czym należy zwrócić uwagę na zapobieganie nadciśnieniu oraz cukrzycy.

Inne, długofalowe efekty PCOS są związane z permanentną an owulacją, tj.: niepłodność, nieregularności cyklu (np. brak miesiączki, acykliczne krwawienia z pochwy), hirsutyzm, trądzik.

Co więcej, brak leczenia zwiększa ryzyko wystąpienia raka endometrium, hiperplazji endometrium oraz, być może, raka piersi. Zachorowanie na raka endometrium szacuje się na 3 razy bardziej prawdopodobne wśród kobiet z PCOS niż bez. Istnieją też podejrzenia o 3-4-krotnym zwiększeniu ryzyka raka piersi w wieku pomenopauzalnym, niemniej jednak nie zostało to jednoznacznie potwierdzone.

- 3) Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH) spowodowany jest brakiem wydzielania gonadotropin na skutek uszkodzenia lub zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-przysadkowej [Zgliczyński 2011].

Epidemiologia

Częstość występowania tej patologii nie została dokładnie określona, jednak szacuje się, że idiopatyczna postać HH występuje u 1 na 4 000-10 000 mężczyzn, natomiast u kobiet schorzenie to jest rozpoznawane 2 do 5 razy rzadziej [APD].

Etiologia i patogeneza

Większość przypadków HH ma charakter nabyty i jest spowodowana różnymi procesami patologicznymi zaburzającymi wydzielanie GnRH z podwzgórza. HH może także wystąpić jako składowa różnych zespołów wrodzonych. W przypadkach, w których wykluczono przyczyny nabyte i nie rozpoznano uwarunkowań genetycznych, rozpoznaje się idiopatyczny lub izolowany HH (IHH). Obecnie wiadomo, że defekty genetyczne występują w ok. 30% przypadków IHH – są to zarówno nieprawidłowości chromosomalne, jak i mutacje pojedynczych genów [Szczeklik 2013].

Klasyfikacja

Zespoły HH dzieli się na:

- wrodzone (zespół Kallmanna, któremu towarzyszy brak lub osłabienie węchu, zespół hipo-hipo bez zaburzenia węchu – idiopatyczne),
- nabyte [Szczeklik 2013].

Obraz kliniczny

HH charakteryzuje się niepełnym rozwojem lub brakiem czynności jajników, co objawia się pierwotnym (także brak głównych cech pokwitania) lub wtórnym brakiem miesiączki. U chorych stwierdza się małe stężenie gonadotropin (LH i FSH), co jest wynikiem niedoboru GnRH [Szczeklik 2013].

Diagnostyka

W przypadku wtórnej niewydolności jajników oznacza się w surowicy stężenie: prolaktyny, gonadotropin, estradiolu i androgenów. Stężenia hormonów jajnikowych i gonadotropin we krwi są małe. Reakcje na progesteron i klomifen są najczęściej ujemne (brak krwawienia). Rezerwa przysadki w zakresie wydzielania LH i FSH oceniana za pomocą testu z GnRH jest zmniejszona [Szczeklik 2013]. O niewydolności układu podwzgorzowo-przysadkowego świadczy wartość stężenia < 1 j.m./l [Zgliczyński 2011].

Leczenie i cele leczenia

U pacjentek chcących zajść w ciążę jajczkowanie należy indukować farmakologicznie, podając: pulsacyjnie GnRH oraz gonadotropiny (dawka co najmniej 150 j.m. FSH i 75 j.m. LH). Należy intensywnie nadzorować przebieg stymulacji, aby nie doprowadzić do ciąży wielopłodowej. Przy współistnieniu innych czynników obniżających płodność i w prewencji ciąży wielopłodowej należy proponować zapłodnienie pozaustrojowe [Zgliczyński 2011].

Przebieg naturalny i rokowanie

Następstwami HH może być: opóźnienie dojrzewania płciowego i ew. problemy emocjonalne (niskie poczucie własnej wartości), wczesna menopauza, niepłodność, niska gęstość kości, zaburzenia seksualne (niskie libido). <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000390.htm>

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [ChPL Gonal-f, EMA 2014¹].

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none">• Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml), 1 wstrzykiwacz+20 igieł, kod EAN: 5909990007240• Gonal-f, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 j.m. (5,5 µg), 1 fiol. + 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990697304
Substancja czynna	folitropina alfa
Droga podania	Podskórna. Pierwsze wstrzyknięcie produktu należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać codziennie.
Mechanizm działania	Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - All Authorised presentations/human/000071/WC500023743.pdf

Oprócz wnioskowanych prezentacji produktu leczniczego Gonal-f do obrotu dopuszczone są również:

- 75 j.m. (5,5 µg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka+1 fiolka;
- 1050 j.m./1,75 ml (77 µg/1,75 ml) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka+1 ampułko-strzykawka+15 strzykawek jednorazowego użytku;
- 75 j.m. (5,5 µg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 fiolek+5 ampułko-strzykawek;
- 75 j.m. (5,5 µg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 fiolek+10 ampułko-strzykawek;
- 450 j.m./0,75 ml (33 µg/0,75 ml) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka+1 ampułko-strzykawka+6 strzykawek jednorazowego użytku;
- 300 j.m./0,5 ml (22 µg/0,5 ml) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka+1 ampułko-strzykawka+4 strzykawki jednorazowego użytku;
- 300 j.m./0,5 ml (22 µg/0,5 ml) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 1 wstrzykiwacz+8 igieł;
- 450 j.m./0,75 ml (33 µg/0,75 ml) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 1 wstrzykiwacz+12 igieł [EMA 2014].

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [EMA 2014, ChPL Gonal-f].

Procedura rejestracyjna	centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 październik 1995 r. (20 październik 2010 r. – data przedłużenia pozwolenia)
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	20 październik 1995 r. (dla stymulacji jajników) oraz 14.02.1996 r. (dla braku owulacji)
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, • stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego, • w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.²
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Kobiety z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników):</u> Produkt GONAL-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu. Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.</p> <p>W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.</p> <p><u>Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu:</u> Najczęściej stosowany schemat dawkowania obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych</p>

² Należy mieć na uwadze, że rejestracyjne wskazanie brzmi: GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l.

	<p>(ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) USG). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągany w 10. dniu leczenia (między 5. a 20. dniem). W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.</p> <p>Zjawisko <i>down-regulation</i> podczas stosowania agonistów lub antagonistów GnRH jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie. Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.</p> <p><u>Kobiety z brakiem jajczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH:</u></p> <p>GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogeny, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wiekości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.</p> <p>Jeżeli jest to konieczne, dawkę FSH można zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni. Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa, należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI. Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.</p> <p>W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>U mężczyzn: Produkt GONAL-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą, • guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej, • powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników, • krwotoki z dróg rodnych o nieznanym przyczynie, • rak jajników, macicy lub piersi, <p>Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotna niewydolność jajników, • wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży, • włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży, • pierwotna niewydolność jąder.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Steps_taken_after_authorisation_when_a_cutoff_date_has_been_used/human/000071/WC500023746.pdf
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek o objęcie refundacją, BIA wnioskodawcy].

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] • [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniach określonych stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTG (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne), 2012/ PTMR (Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu), 2011	<p><u>Kontrolowana hiperstymulacja jajników:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przygotowaniu do inseminacji domacicznej: podstawowym lekiem stosowanym w celu mnogiego jajczkowania jest cytrynian klomifenu, a w przypadku braku odpowiedniej reakcji na niego, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz jeśli wiek pacjentki przekracza 37 lat, rekomenduje się stosowanie gonadotropin (rFSH lub hMG). 2. W przygotowaniu do zapłodnienia pozaustrojowego (IVF lub ICSI) zaleca się: <ol style="list-style-type: none"> a. Protokół z agonistami GnRH: <ol style="list-style-type: none"> i. Protokół krótki (agonista podawany od 1. dnia cyklu, a gonadotropiny od 2. dnia); ii. Protokół długi (agonista podawany od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włączane po miesiączce); b. Protokół z antagonistami GnRH (antagonista włączany 6. dnia cyklu stymulowanego gonadotropinami). <p>Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet o gorszym rokowaniu (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><u>Farmakologiczna stymulacja monoowulacji u pacjentek z brakiem owulacji:</u></p> <p>Metoda stymulacji jajczkowania zależy od przyczyny braku jajczkowania. Pacjentkom z PCOS zaleca się cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczone moczopochodne preparaty gonadotropin menopauzalnych. Ponadto wśród pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, przy braku odpowiedniej odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu może być wskazane podanie metforminy. Tamoksifen oraz inhibitory aromatazy (letrozol) nie są rekomendowane ze względu na brak rejestracji tych leków do leczenia niepłodności.</p> <p><u>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</u></p> <p>U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (<u>hipogonadyzm hipogonadotropowy</u>) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH.</p>
Europa	ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), 2008	<p><u>Farmakologiczna stymulacja owulacji w braku jajczkowania:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cytrynian klomifenu, CC (podawany do 12 miesięcy) wskazany jest jako pierwsza linia leczenia – pacjentki powinny być poinformowane o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. Pacjentki z anowulacją, z PCOS oraz BMI >25, które nie wykazały odpowiedzi na leczenie CC w monoterapii, mogą stosować metforminę jako substancję dodatkową. 2. Terapia gonadotropinami jest wskazana 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. Dla drugiej z grup zaleca się terapię pulsacyjną LHRH, która charakteryzuje się mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej.

<p>Wie ka Brytania</p>	<p>NICE (National Institute for Health and Care Excellence), 2013</p>	<p><u>Leczenie farmakologiczne zaburzeń owulacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiętom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolnořć podwzgórzowo-przysadkowa, tj. podwzgórzowy brak miesięczki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) powinno zostać zaoferowane pulsacyjne podawanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub gonadotropin z aktywnořcią hormonu luteinizującego, ze względu na ich skutecznořć w indukcji owulacji. 2. Kobiętom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynnořci osi podwzgórze-przysadka, tj. gównie PCOS) należy oferować leczenie cytrynianem klomifenu (nie dłużej nię 6 mies.), metforminą lub ich kombinacją, biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądana, łatwość i sposób stosowania, BMI kobiety oraz potrzebę monitorowania. Kobięty przyjmujące metforminę powinny być informowane o możliwořci wystąpienia działań niepożądanych w postaci mdłořci, wymiotów i innych zaburzeń żołądkowo-jelitowych). 3. Jeřli kobiety z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO sę oporne na leczenie cytrynianem klomifenu, zaleca się leczenie drugiej linii w postaci jednej z ponięszych metod: <ol style="list-style-type: none"> a. laparoskopowe udrażnianie jajników; b. leczenie skojarzone cytrynianem klomifenu i metforminą (jeřli nie było stosowane wcześnie); c. gonadotropiny. <ol style="list-style-type: none"> i. pacjentki z PCOS leczone gonadotropinami nie powinny być poddawane protokołom opartym na agonistach GnRH, które nie poprawiają wyników leczenia (uzyskane cięże), a jednocześnie sę zwięzonym ryzykiem hiperstymulacji jajników; ii. pacjentkom z PCOS nieodpowiadającym na leczenie cytrynianem klomifenu nie zaleca się stosowania agonistów GnRH i/lub gonadotropin moczopochodnych ze względu na brak poprawy wskaźn ków uzyskanych cięz; iii. skutecznořć pulsacyjnie uwalnianych GnRH wśród kobiet opornych na leczenie cytrynianem klomifenu jest niepewna, dlatego terapia ta zalecana jest wyłacznie w kontekřcie badawczym. <p><u>Kontrolowana stymulacja jajników w IVF:</u></p> <p>Stymulacja jajników powinna być częścią procedury IVF. Do stymulacji jajników zalecane jest użycie zarówno rekombinowanych, jak i pochodzących z moczu gonadotropin (dawka początkowa ustalona indywidualnie na podstawie analizy wieku, BMI, obecnořci jajn ków wielotorbielowatych oraz oceny rezerwy jajn kowej). Stymulacja jajników za pomocę cytrynianu klomifenu i gonadotropin przynosi więszą skutecznořć IVF nię naturalny cykl. Nie zaleca się zapłodnienia pozaustrojowego w cyklu naturalnym.</p>
<p>Hong-Kong</p>	<p>HKCOG (Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists) 2012/2011³</p>	<p><u>W indukcji owulacji stosuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - agonistów dopaminy: bromokryptyna – lek z wyboru u osó z hiperprolaktynemią (dowód 1++, stopień zaleceń A), kabergolina czy chinagolid sę akceptowalne w II linii leczenia u osó, które nie odpowiadają/nie tolerują bromokryptyny (dowód 4, stopień zaleceń D), - cytrynian klomifenu w I linii leczenia II grupy zaburzeń miesięczkowania wg WHO, w tym PCOS (dowód 1++, stopień zaleceń A), - tamoksifen (off-label), - leki insulinowrażliwe, np. metformina w skojarzeniu z CC u osó z PCOS i z nadwagą lub z opornořcią na CC można rozważyć jako II linię leczenia przed indukcją gonadotropinami lub udrażnianiem jajnika (<i>ovarian drilling</i>; dowód 1++, stopień zaleceń A), - inhibitory aromatazy, np. letrozol ma porównywalną skutecznořć do CC (dowód 1++, stopień zaleceń A), - GnRH u pacjentek z brakiem miesięczki w związku z hipogonadyzmem (dowód 3, stopień zaleceń D), - gonadotropiny (aktualnie zaleca się nisko dawkowy protokoł <i>step-up</i>) (nie ma różnic pomiędu FSH menopauzalnym pozyskiwanym z moczu lub rekomendowanym we wskaźniku owulacji, cięz, podobnie jak w częřtořci poronień, zespole hiperstymulacji, cięz mnogich i trwaniu stymulacji – dowód 1++, stopień zaleceń A). <p><u>Brak owulacji u pacjentek z PCOS:</u></p> <p>Redukcja masy ciała powinna być I linią leczenie kobiet z PCOS, co może spowodować wznowienie spontanicznej owulacji i poprawić odpowiedź na indukcję owulacji (dowód 4, stopień zaleceń D).</p> <p>Indukcję owulacji można osiągnąć poprzez podawanie cytrynianu klomifenu lub inh bitorów aromatazy. U osó nieodpowiadających na takie leczenie można zastosować gonadotropiny (dowód 3, stopień zaleceń D) lub udrażnianie jajn ka.</p> <p><u>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</u></p> <p>U pacjentek z typem I zaburzeń miesięczkowania wg WHO w stymulacji owulacji zaleca się stosowanie GnRH (pulsacyjne; dowód 3, stopień zaleceń D) lub gonadotropin (zawierających FSH i LH; dowód 1++, stopień zaleceń A), jeřli brak owulacji utrzymuje się, pomimo optymalizacji masy ciała.</p>

³ Poziom dowodów i stopień zaleceń określono wg kryteriów RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists).

Australia	PCOS Australian Alliance, 2011 ⁴	<ol style="list-style-type: none"> Leczenie farmakologiczne pacjentek z PCOS oraz niepłodnością wynikającą z braku owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności: <ol style="list-style-type: none"> cytrynian klomifenu w I linii leczenia (stopień A rekomendacji) – zalecane monitorowanie ze względu na duże ryzyko ciąży mnogiej (rekomendacja PP); u kobiet, które wykazują oporność na leczenie cytrynianem klomifenu, do terapii zaleca się dołączenie metforminy (stopień A rekomendacji). Pacjentkom z PCOS, u których występuje anowulacja, BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz niepłodność niezwiązana z innymi, poza wymienionymi czynnikami niepłodności, można podawać metforminę w monoterapii (stopień B rekomendacji), a dla polepszenia wyników terapii (większy odsetek owulacji i ciąży) zaleca się dodatkowe podawanie cytrynianu klomifenu (stopień A rekomendacji). Gonadotropiny powinny służyć jako II linia farmakologicznego leczenia niepłodnych kobiet z PCOS z brakiem owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności, gdy terapia cytrynianem klomifenu nie przynosi oczekiwanych efektów lub występuje oporność na leczenie I linii (stopień B rekomendacji). Mogą być też wdrożone w I linii leczenia wśród pacjentek o ww. cechach wrażliwych na leczenie (stopień C rekomendacji).
Kanada	SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), 2010 ⁵	<p><u>Farmakologiczna indukcja owulacji u kobiet z PCOS:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Cytrynian klomifenu (I linia leczenia) zalecany jako lek o udowodnionej efektywności w ocenianym wskazaniu; pacjentki powinny być informowane o zwiększonym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej (I-A). Metformina w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu; schemat ten może zwiększać wskaźnik owulacji oraz wskaźnik ciąży, ale nie poprawia istotnie wskaźnika żywych urodzeń w stosunku do efektów leczenia za pomocą CC w monoterapii. Metformina może być dodana do CC w terapii pacjentek z opornością na CC lub w leczeniu starszych i mających otyłość brzuszna (I-A). Gonadotropiny powinny być rozważone jako II linia leczenia niepłodności wynikającej z braku owulacji u kobiet z PCOS. Leczenie wymaga monitorowania USG oraz laboratoryjnego. Wysoki koszt i ryzyko ciąży mnogiej oraz syndrom hiperstymulacji jajników są wadami leczenia gonadotropinami (II-2A).
USA	ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), 2009	<p><u>W celu indukcji owulacji wśród pacjentek z PCOS oraz brakiem owulacji/miesiączki zaleca się:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Cytrynian klomifenu; Cytrynian klomifenu w skojarzeniu z deksametazonem; Niskie dawki gonadotropin; Diatermia jajnika jako druga linia leczenia; Inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol – niezatwierdzone przez FDA do użycia w stymulacji owulacji); Metformina jako leczenie dodatkowe z cytrynianem klomifenu.
USA	ASRM (American Society for Reproductive Medicine), 2008	Gonadotropiny są zalecane w indukcji owulacji u niepłodnych kobiet z brakiem owulacji w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego (razem z LH) i w wyniku PCOS, które nie odpowiedziały na inne leczenie.

¹Assisted hatching polega na przerwaniu ciągłości osłonki przezroczystej, przy użyciu metod: mechanicznego przecięcia – enzymatycznego wytrawienia lub – zastosowania technik laserowych.

Ponadto w 2009 r. i 2003 r. Prescrire poinformowało, że folitropina alfa + lutropina alfa (produkt złożony w stałych dawkach) nie wykazała terapeutycznej korzyści nad menotropiną w stymulacji jajników u kobiet z ciężkim niedoborem FSH i LH. Terapia produktem złożonym nie jest wygodniejsza niż leczenie menotropiną. Podobnie wnioski wyciągnięto dla ww. leku przyjmowanego w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

⁴ rekomendacja stopnia A – może być wykorzystana w rutynowej praktyce klinicznej; rekomendacja stopnia B - może być wykorzystana w rutynowej praktyce klinicznej w większości sytuacji; rekomendacja stopnia C – treść rekomendacji stanowi wsparcie w podejmowaniu decyzji klinicznych ale jej wdrożenie wymaga uwagi; rekomendacja PP – dowody nie określone, uwaga praktyczna, powstała w wyniku konsensusu grupy roboczej na podstawie dyskusji w związku z problemami napotkanymi podczas analizy źródeł danych klinicznych i rekomendacji;

⁵ Jakość ocenianych dowodów i klasyfikacja rekomendacji: 1-A: dowody uzyskane z co najmniej jednego prawidłowo zrandomizowanego badania kontrolowanego, istnieją wiarygodne dowody, by rekomendować ocenianą interwencję medyczną; II-2A: Dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub studium przypadku, najlepiej pochodzących z co najmniej jednego ośrodka lub grupy badawczej, istnieją wiarygodne dowody, by rekomendować ocenianą interwencję medyczną.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanych wskazaniach 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
stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych technikom rozrodu wspomaganego					
[REDAKTOWANE]	„Gonal F 30%, Menopur 30%, Puregon 25%, Fostimon 15%”.	„Jeżeli leki zostaną refundowane technologii rozłożą, się mniej więcej równo i nie zostaną zastąpione przez inne. Technologie będą dobierane indywidualnie do pacjentki, jej potrzeb i doświadczenia prowadzącego.”	„W analizie należy uwzględnić relację ceny do skuteczności. W mojej ocenie przewagę mają gonadotropiny rekombinowane, ale protokoły i gonadotropiny należy dobierać indywidualnie do pacjentki, wieku, rezerwy jajnikowej, przyczyny niepłodności, potrzeb pacjentki.”	„Stymulacja mnogiego jajczkowania w długim protokole z Gonalem F, Menopurem, Puregonem lub Fostimonom ten schemat zapewnia pobranie największej liczby komórek jajowych”.	„Terapia powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjentki. Towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie protokołów w zależności od doświadczenia zespołu i wieku pacjentki przyczyny niepłodności, rezerwy jajnikowej i potrzeb pacjentki”.
Dr Robert Z. Spaczyński	Gonadotropiny: rekombinowane (ty ko rFSH, tylko rLF, mieszanka rFSH i rLH), moczopochodne wysokooczyszczzone (tylko FSH, mieszane FSH+LH). Gonadotropiny (rekomendowane tylko te zawierające FSH, w długim protokole z analogiem GnRH typu step-up): rekombinowane (ty ko rFSH, mieszanka rFSH i rLH), moczopochodne wysokooczyszczzone menopauzalne (tylko FSH, mieszane FSH+LH), regularne ćwiczenia fizyczne, dieta, inhibitory aromatazy (brak rejestracji), laparoskopowa kauteryzacja jajników.	„Brak”.	„Brak, tylko gonadotropiny”.	„Tylko gonadotropiny: rekombinowane lub moczopochodne wysokooczyszczzone gonadotropiny menopauzalne. Dostępne dane z dużych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nie wykazują przewagi postaci rekombinowanych nad wysokooczyszczzonymi moczopochodnymi lub odwrotnie”.	„Gonadotropiny (rekombinowane lub wysokooczyszczzone moczopochodne)”.
brak owulacji (włączając PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem kломifenu					
[REDAKTOWANE]	„Puregon 40%, Gonal F 40%, Menopur 10%, Fostimon 10%.”	„Jeżeli leki zostaną refundowane technologii z zastosowaniem penów Puregonu i Gonalu wypełnia około 85% zapotrzebowania na te procedury. Te formy zapewniają bardzo precyzyjne dawkowanie leku.”	„Puregon i Gonal podawane w pełni ponieważ zapewniają dużą możliwość ścisłego dawkowania leków i zwiększania o małą liczbę jednostek, a więc zapewniają duże bezpieczeństwo indukcji jajczkowania w zakresie prewencji ciąży wielopłodowych”.	„Indukcja z zastosowaniem małych dawek Puregonu lub Gonalu podawane penem”.	„Zaleca się stosowanie małych dawek gonadotropin (od 37,5 50 IU) i zwiększanie o niewielką liczbę jednostek w zależności od odpowiedzi pacjentki.”
Dr Robert Z. Spaczyński	Gonadotropiny (rekomendowane tylko te zawierające FSH, w długim protokole z analogiem GnRH typu step-up):	„Laparoskopowa kauteryzacja jajników”.	„Brak, tylko gonadotropiny”. „Regularne ćwiczenia fizyczne, dieta, ewentualnie laparoskopowa	„Laparoskopowa kauteryzacja jajników (PCOS) lub gonadotropiny (preferowane rekombinowane FSH lub moczopochodne wysokooczyszczzone	„Laparoskopowa kauteryzacja jajników (PCOS) lub gonadotropiny (preferowane rekombinowane FSH lub moczopochodne wysokooczyszczzone

	rekombinowane (ty ko rFSH, mieszanka rFSH i rLH), moczopochodne wysokoczyszczone menopauzalne (tylko FSH, mieszane FSH+LH), regularne ćwiczenia fizyczne, dieta, inhibitory aromatazy (brak rejestracji), laparoskopowa kauteryzacja jajników.		kauteryzacja jajników”.	FSH)”.	czone FSH)”.
w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z LH					
	„Menopur 60%, Pergoveris 20%. Pozostałe Gonal F i Puregon w połączeniu z Menopurem lub Pergoverisem”.	„Menopur wypełni główne zapotrzebowanie ze względu na zawartość aktywności LH i FSH. Przy wymaganiu dawki powyżej 150IU FSH i 150 LH leki będą uzupełniane czystym FSH”.	„Menopur ponieważ zawiera w swoim składzie aktywność LH”.	„Menopur jako preparat zawierający moczopochodny FSH i zawierający małe dawki hCG naśladujące działanie LH”.	„Zalecana dawka wyjściowa to 150 IU FSH i 150IU LH i zmiana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Przy braku reakcji zaleca się zwiększanie dawki FSH.”
Dr Robert Z. Spaczyński	Gonadotropiny: rekombinowane (ty ko rFSH, tylko rLF, mieszanka rFSH i rLH), moczopochodne wysokoczyszczone (tylko FSH, mieszane FSH+LH).	„Brak”.	„Brak, tylko gonadotropiny”.	„Tylko gonadotropiny: rekombinowane lub moczopochodne wysokoczyszczone gonadotropiny menopauzalne”.	„Gonadotropiny (rekombinowane lub wysokoczyszczone moczopochodne)”.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniach podobnych do wnioskowanych [załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r.]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
gonadotropina kosmówkowa	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	5000 j.m. 1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	5909990713530	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	18,36	23,67	18,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹	30%	10,48
		5000 j.m. 1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	5909997077086		13,77	18,85	18,85			5,66
progesteron	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist. Po 15 szt.)	5909990569380	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ² <u>Zakres wskazań pozarejestacyjnych:</u> profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
					43,20	54,40	54,40			We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ²

	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	5909990267422		11,58	14,70	8,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ³	9,33
--	--------------------------------------	----------	---------------	--	-------	-------	------	--	------

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

² Zarejestrowane wskazania: stany niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesięczkowego, bolesnego miesięczkowania, 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 dopochwowa: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina.pdf>]

³ Zarejestrowane wskazania: zaburzenia miesięczkowania 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 technik 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 podjęzykowa: http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina_podj.pdf] [Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r.]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla folitropiny alfa w analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazano: [redacted] zarówno w populacji kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z PSOC), u których nie uzyskano odpowiedzi po leczeniu cytrynianem klomifenu, jak i w populacji pacjentek poddawanych stymulacji owulacji w ramach ART oraz [redacted] w populacji kobiet poddawanych stymulacji owulacji w znacznym niedoborem LH i FSH. Przy wyborze komparatorów wnioskodawca poinformował, że kierował się głównie polskimi wytycznymi HTA. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
u kobiet z brakiem jajczkowania, w szczególności z PCOS po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu		
[redacted]	[redacted]	Komparatory dobrane prawidłowo, odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną.
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach ART		
[redacted]	[redacted]	Komparatory dobrane prawidłowo, odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną.
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowym)		
[redacted]	[redacted]	Komparator dobrany prawidłowo odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do AKL wnioskodawcy włączono 12 przeglądów systematycznych z metaanalizą, tj.: [redacted]

[redacted], w których oceniano populację pacjentek ze wskazaniem do ART oraz [redacted] w którym analizowano populację pacjentek z brakiem owulacji po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu. Poinformowano także, że nie odnaleziono przeglądów systematycznych dla populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym. W AKL uwzględniono opracowania opublikowane od 2003 r., wnioskodawca argumentował to postępowanie przedstawieniem najbardziej aktualnych dowodów naukowych. W przypadku, gdy przegląd posiadał aktualizację wyników, włączano wyłącznie publikacje najbardziej aktualne.

W AOTM przeprowadzono kontrolno-aktualizacyjne wyszukiwanie badań, w tym opracowań wtórnych (patrz pkt. 3.3.1.1. niniejszej AWA), w wyniku którego nie odnaleziono przeglądów systematycznych innych niż te, które opisano w AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną folitropiny alfa lub folitropiny alfa/beta we wnioskowanych wskazaniach [wg tab. 7 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Populacja pacjentek ze wskazaniem do ART			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Populacja pacjentek z brakiem owulacji, po niepowodzeniu terapii cytrynianem klomifenu			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--	--

W 4 z 11 przeglądów systematycznych dotyczących populacji pacjentek leczonych z powodu niepłodności metodami ART oceniono skuteczność kliniczną folitropiny alfa (Gonal-f)

W opisanych opracowaniach wtórnych zastosowano szersze kryteria selekcji niż w przedmiotowej AKL wnioskodawcy. W z nich uwzględniono te same badania RCT co w analizie wnioskodawcy: *Abate 2009*, *Balasch 2003*, *Bosch 2008* (opisane w 2 przeglądach w postaci doniesienia konferencyjnego *Bosch 2005*), *Hugues 2001*, *Kilani 2003*, *Murber 2011*, *MERIT* (publikacja *Andersen 2006*), *Rashidi 2005*, *Selman 2002* i *Selman 2010* – prowadzone w populacji pacjentek ze wskazaniem do ART. Natomiast pozostałe próby kliniczne włączone do opracowań dotyczyły . Należy zaznaczyć, że w większości prac uwzględniono abstrakty prezentujące częściowe wyniki badań klinicznych, a w niektórych przeglądach sposób opisu tych doniesień nie był wystarczający do określenia ocenianej interwencji lub do zidentyfikowania publikacji źródłowej zawierającej końcowe wyniki. W przeglądach systematycznych

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W AKL wnioskodawcy strategię wyszukiwania badań pierwotnych oparto na słowach kluczowych dotyczących interwencji (m.in. folitropina alfa) i komparatorów [redacted] w bazie *Cochrane* oraz dodatkowo typu badań (randomizowane badania kliniczne) w bazach *Medline* i *Embase*. Strategię wyszukiwania opracowań wtórnych oparto na słowach kluczowych dotyczących grupy leków, do której zalicza się oceniana interwencja (m.in.: gonadotropiny, rekombinowane folitropiny) oraz typu publikacji (metaanalizy, przeglądy systematyczne w bazach *Medline* i *Embase* oraz przeglądy systematyczne, inne przeglądy, oceny technologii w bazie *Cochrane*). W wyszukiwaniu używano deskryptorów, a słowa kluczowe połączono operatorami logiki Boole'a. Przedział czasowy ww. wyszukiwań obejmował okres do 6 listopada 2013 roku. Następnie przeprowadzono ich aktualizację, która obejmowała okres do 31 stycznia 2014 r.

W celu wyszukiwania opracowań wtórnych przeszukano także bazę *Centre for Review and Dissemination*. Korzystano również z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov*; *Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*). Ponadto konsultowano się z ekspertami w dziedzinie ginekologii i położnictwa [redacted]

Wyszukiwanie oraz selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy przeprowadzono przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza do uzyskania konsensusu. Proces selekcji badań pierwotnych przedstawiono w postaci diagramu QUOROM wraz z przyczynami ich wykluczenia na poszczególnych etapach pracy.

Na podstawie przedstawionych informacji można uznać, że proces wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzono poprawnie, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA. Jednak nie podano stopnia zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wątpliwości wzbudza także przeprowadzona aktualizacja wyszukiwania, ponieważ w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dla niej liczby uzyskanych trafień w poszczególnych bazach oraz diagramu QUOROM. Poinformowano jedynie ogólnie o otrzymaniu dodatkowych rekordów w porównaniu z wyszukiwaniem pierwotnym, a przyczyny wykluczenia badań pierwotnych na etapie selekcji tytułów i abstraktów zaprezentowano jedynie opisowo.

W dniu 21 marca 2014 r. w AOTM wykonano kontrolno-aktualizujące wyszukiwanie dowodów naukowych. W jego wyniku nie odnaleziono badań, które powinny, a nie zostały włączone do AKL wnioskodawcy, ani badań, które opublikowano pomiędzy datą zakończenia przeglądu wnioskodawcy, a analityka AOTM.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	1) dorosłe kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; 2) zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu; 3) stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH (stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l).	Nie określono.	Populacja określona w pierwszej i trzeciej grupie obejmuje wnioskowane i zarejestrowane wskazania. Natomiast w drugiej grupie zdefiniowana populacja odnosi się bardziej do wskazań w których stosowane są analogi GnRH niż gonadotropiny. Wnioskowane i zarejestrowane wskazanie to: stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach ART. Należy mieć na uwadze, że mimo to, do AKL wnioskodawcy włączono

			badania obejmujące prawidłową populację.
Interwencja	rekombinowana folitropina alfa (Gonal-f) stosowana: 1) samodzielnie ^A ; 2) [redacted]; 3) w skojarzeniu ^C .	Nie określono.	Zgodnie z ChPL Gonal-f.
Komparatory	[redacted] 3) [redacted]	Nie określono.	Brak uwag.
Punkty końcowe	1) wystąpienie owulacji, uzyskanie dominującego pęcherzyka, ciążę (kliniczne, trwające, mnogie), żywe urodzenia, zużycie gonadotropin, czas stymulacji, przerwanie stymulacji, OHSS, bezpieczeństwo ^A ; 2) liczba pobranych oocytów, częstość przerwania procedury hiperstymulacji, zużycie gonadotropin, odsetek zapłodnień i implantacji, odsetek ciąż klinicznych i trwających, odsetek urodzeń żywych, odsetek poronień, OHSS, bezpieczeństwo ^B ; 3) wystąpienie owulacji, ciążę, poronienia, urodzenia żywe, zużycie gonadotropin, czas stymulacji, OHSS, bezpieczeństwo ^C .	Nie określono.	W drugiej grupie pacjentek z uwagi na dużą liczbę parametrów związanych ze stymulacją jajników oraz z ciążą, z badań wybrano najważniejsze z nich pod względem oceny. Poza tym w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki także dla punktów końcowych, nieujętych w kryteriach włączenia, takich jak: czas stymulacji (dla drugiej grupy pacjentek) oraz spełnienie kryteriów podania hCG, utrata ciąży, przedwczesny poród (dla pierwszej grupy pacjentek).
Typ badań	poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją z równoległą grupą kontrolną, opublikowane w postaci pełnych tekstów.	<ul style="list-style-type: none"> • próby RCT w układzie naprzemiennym (cross-over), • badania z quasi-randomizacją lub w których proces przydziału do grup nie był wystarczająco jasno opisany, aby stwierdzić jego losowość, • abstrakty. 	Ocenę bezpieczeństwa można było rozszerzyć o badania bez randomizacji z grupą kontrolną, a w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
Inne kryteria	prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.	prace opublikowane w innych językach niż określono w kryteriach włączenia.	Brak uwag.

^A u kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC; ^B w przebiegu kontrolowanej hiperstymulacji jajników u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach ART; ^C u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH – hipogonadyzm hipogonadotropowy.

Do AKL wnioskodawcy włączano także raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa rekombinowanego FSH alfa, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytyczną ocenę wyników i ich syntezy (wyniki opisano w pkt 3.2. niniejszej AWA).

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 17 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 4 prowadzone w populacji pacjentek z brakiem owulacji (w tym z PCOS) po niepowodzeniu terapii cytrynianem klomifenu, w których oceniano efektywność kliniczną monoterapii rFSH alfa (Gonal-f) w porównaniu z [redacted]

12 obejmujących pacjentki ze wskazaniem do ART, w których oceniono gonadotropiny (rFSH alfa [redacted])

-
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- 1 dotyczące populacji pacjentek ze znacznym niedoborem FSH i LH ([Redacted])
- [Redacted]

Przedstawione w AKL wnioskodawcy dowody naukowe skuteczności klinicznej pochodzą z ww. badań. Nie wyszukiwano i nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Pacjentki z brakiem owulacji (w tym z PCOS) po niepowodzeniu terapii cytrynianem klomifenu				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

⁶ Przyjęto takie postępowanie, ponieważ w Japonii zabronione jest samodzielne podawanie iniekcji gonadotropin w indukcji owulacji, pacjentki musiały codziennie otrzymywać zastrzyk w ośrodku medycznym (w czasie protokołu stymulacji dany ośrodek mógł być zamknięty w jakimś dniu). Dozwolona liczba „dni wolnych”: 4, nie więcej niż 2 kolejne dni.

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

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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do AKL wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad oraz dodatkowo opisano inne elementy metodyki badań.

Brak owulacji

Ocenę efektywności klinicznej rekombinowanej folitropiny (rFSH) alfa w porównaniu do [redacted] u kobiet z brakiem jajczkowania, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, przeprowadzono na podstawie czterech badań. W jednym z nich ocenianą interwencję porównywano z [redacted]

[redacted]. We włączonych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych, z wyjątkiem danych dotyczących charakterystyki cyklu menstruacji w badaniu [redacted] (brak lub rzadkie miesiączki: 62,8% vs 79,5%, odpowiednio w grupach rFSH alfa i kontrolnej), a w badaniu [redacted] odsetka osób otyłych (BMI \geq 30 kg/m², 15,1% vs 33,0%

odpowiednio w grupach rFSH alfa i kontrolnej) oraz wcześniejszego niepowodzenie owulacji po CC (odpowiednio 37,6% vs 53,8%). We wszystkich próbach uczestniczyły pacjentki z przewlekłymi zaburzeniami owulacji. W badaniach [redacted] u większości (62,8% vs 79,5%, odpowiednio w grupach rFSH alfa i kontrolnej) miesiączka nie występowała lub cykle menstruacyjne były rzadkie, natomiast pozostałe pacjentki (odpowiednio 37,2% i 20,5%) miały cykle bezowulacyjne przy prawidłowej długości cyklu menstruacyjnego. W badaniu [redacted] większość pacjentek również miała rzadkie miesiączki (około 70%) lub nieregularne cykle menstruacyjne (około 20%). Dodatkowo u około 1/4 pacjentek zdiagnozowano PCOS. W pozostałych próbach nie podano informacji odnośnie tego zespołu, ale wiadomo, że w próbie [redacted] część pacjentek miała PCOS, ponieważ ich obecność stanowiła czynnik dopasowania w analizie efektywności. W próbie [redacted] nie scharakteryzowano rodzajów zaburzeń owulacji. W badaniach [redacted] podano, że średnia liczba wcześniejszych prób indukcji owulacji wynosiła około 5, w tym z udziałem CC – 4. U większości (u ponad 60%) pacjentek przyczyną niepowodzenia cyklu z CC był brak ciąży, pomimo skutecznego wywołania owulacji (u pozostałych pacjentek owulacja nie wystąpiła). Odmiennie było w grupie kontrolnej z badania [redacted], u 53,8% pacjentek niepowodzenie CC stanowiła nieskuteczna indukcja owulacji. W pozostałych badaniach nie przedstawiono takich danych.

Stymulacja owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania rFSH alfa w porównaniu [redacted], u kobiet poddanych procedurom ART w celu leczenia niepłodności i uzyskania potomstwa wykorzystano 12 prób klinicznych. W 6 z nich porównano ocenianą interwencję z

Opisywane badania były stosunkowo duże i w większości włączono do nich po kilkaset pacjentek. Najmniej liczną grupę oceniono w badaniach [redacted]. Ogółem, we włączonych badaniach oceniano podobne populacje. Były to pacjentki ze wskazaniami do IVF lub ICSI, których średni wiek wynosił około 31 lat, przy czym najwyższą średnią (około 36 lat) odnotowano w badaniu [redacted]. Różnica ta wynikała prawdopodobnie z faktu włączania do niego pacjentek w zaawansowanym wieku reprodukcyjnym (35-39 lat). Średni czas trwania niepłodności był zróżnicowany i wynosił od 4 do prawie 9 lat, przy czym najwyższe wartości odnotowano w badaniu [redacted]. Problemy z płodnością pacjentek biorących udział w większości analizowanych badań wynikały głównie z czynnika męskiego; w przypadku badania [redacted] najczęstszą przyczyną była niepłodność o niewyjaśnionym pochodzeniu. Z kolei u pacjentek w próbie [redacted] przyczyną niepłodności u większości był czynnik jajowodowy. Poza wspomnianym badaniem [redacted] gdzie niepłodność pierwotna dotyczyła zaledwie 30% (co również może być tłumaczone zaawansowanym wiekiem reprodukcyjnym i długim czasem trwania niepłodności kobiet uwzględnionych w tej próbie), większość pacjentek (około 60-90%) wcześniej nie była w ciąży i niepłodność stwierdzano w związku z pierwszą próbą uzyskania potomstwa (niepłodność pierwotna). W żadnym z badań nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w najważniejszych charakterystykach wyjściowych badanych pacjentek.

Stymulacja owulacji – niedobór LH i FSH

Do oceny efektywności klinicznej rekombinowanego ludzkiego hormonu folikulotropowego i luteinizującego (rFSH/rLH alfa) w porównaniu z [redacted] podawanych w celu stymulacji jajczkowania u pacjentek z anowulacją z powodu hipogonadyzmu hipogonadotropowego (HH) włączono 1 badanie kliniczne ([redacted])

W badaniu stosowano produkt [redacted] i jest zarejestrowany w Unii Europejskiej w stymulacji dojrzewania pęcherzyków u pacjentek z HH. W związku z czym oceniana w ww. próbie interwencja nie odpowiada kryteriom włączenia do niniejszej AKL wnioskodawcy, niemniej zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronach EMA wspomniany produkt zawiera te same substancje czynne, które są zawarte w produktach Gonal-f (rFSH alfa) i [redacted] również wytwarzanych przez Merck Serono. Ponadto w badaniach biorównoważności wykazano, że obie rekombinowane gonadotropiny podawane w jednej iniekcji lub w dwóch oddzielnych powodują podobną odpowiedź organizmu.

Autorzy weryfikowali hipotezę wyższości (*superiority*) rFSH i rLH podawanych w jednej iniekcji [redacted]

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania gonadotropin oceniono w obrębie pacjentek otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku (populacja poddana leczeniu). Nie sprecyzowano okresu obserwacji, ale zgodnie z protokołem badania stymulację jajników powtarzano przez 3 kolejne cykle menstruacyjne (cykle leczenia), do momentu uzyskania ciąży. Głównym punktem końcowym badania [redacted] była ocena odsetka cykli zakończonych owulacją.

Były to pacjentki z niepłodnością I grupy według klasyfikacji WHO, u których występował brak owulacji na tle hipogonadyzmu hipogonadotropowego (HH), potwierdzonego w oparciu o ściśle określone kryteria. Włączano pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH (odpowiednio stężenie w surowicy $< 1,2$ IU i < 5 IU), u których nie uzyskano odpowiedzi na terapię progesteronem. Kobiety były w wieku 25-36 lat (średnio ok 31 lat w obu grupach). U większości pacjentek (u 88%) stwierdzano niepłodność pierwotną, trwającą 2-5 lat oraz pierwotny brak miesiączki (u około 86%). Natomiast u pozostałych 12% przez okres 1 roku do 3 lat występowała niepłodność wtórna. U 14% uczestniczek próby odnotowano wtórny brak miesiączki (w przypadku tych pacjentek pierwszą *menarche* stwierdzano w wieku 14-16 lat). Zaznaczono przy tym, że 4 pacjentki otrzymywały wcześniej terapię z udziałem pompy GnRH, u 3 (75%) spośród nich uzyskano w wyniku takiego leczenia ciążę. Autorzy próby zaznaczyli, że populacja włączona do badania była reprezentatywna dla populacji kobiet z HH we Włoszech pod względem charakterystyk profilu hormonalnego. Wyjściowe charakterystyki pacjentek były porównywalne w wyróżnionych grupach. W badaniu pacjentki otrzymywały produkt raz dziennie, co odpowiadało dawce 150 IU rFSH i 75 IU rLH (1 fiołka). Natomiast w grupie kontrolnej stosowano . Gonadotropinę podawano 2 razy dziennie po 75 IU (1 fiołka). W obu grupach stymulacja jajników trwała nie dłużej niż 16 dni (jeden cykl leczenia). U pacjentek, które nie zaszły w ciążę (rFSH/rLH alfa : 41% i 61% po 1. cyklu), schemat stymulacji powtarzano w następnym cyklu menstruacyjnym. Łącznie pacjentki mogły otrzymywać gonadotropiny nie dłużej niż przez 3 kolejne cykle.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy wykonywano metaanalizę wyników, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki dychotomiczne obliczono jako ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB) z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela. Gdy były one istotne statystycznie szacowano także parametry bezwzględne: NNT/NNH. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub gdy było to możliwe jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji danych ciągłych obliczano średnią ważoną różnicę (WMD).

Jakościową syntezę danych przeprowadzono z wykorzystaniem metody efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyki I². W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. W związku z faktem, że w części badań wyniki przedstawiono dla populacji *per protocol*, a w innych dla ITT, w AKL wnioskodawcy ujednolicono sposób prezentacji danych, przeliczając je w miarę konieczności na populację ITT, co umożliwiło wykonanie metaanaliz z poszczególnych badań. Wyjątek stanowił punkt końcowy utrata ciąży, gdzie wyniki przeliczono na liczbę ciąż klinicznych. Dla punktów ciągłych wykorzystywano liczebność przedstawioną w badaniach (nie przeliczając na ITT), gdyż dla takiej liczebności liczone były średnie oraz SD.

Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.7.9 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK). Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Jakościowa synteza wyników w AKL wnioskodawcy była przejrzysta i kompletna. Wyniki poszczególnych badań przedstawiono zarówno w formie tabelarycznej, jak i opisowej. Natomiast wyniki metaanaliz zaprezentowano w postaci opisowej i wykresów. Odnaleziono kilka błędów w ekstrakcji danych dotyczących wystąpienia niepowodzeń procedur ART (patrz opis pod tabelą 16 niniejszej AWA), co wymagało przeprowadzenia obliczeń własnych AOTM (Review Manager 5.2.). Jednak nie powodowały one zmiany wnioskowania przedstawionego w AKL wnioskodawcy.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej podano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny alfa z AKL wnioskodawcy (dane wejściowe zweryfikowano z publikacjami źródłowymi i w przypadku ich niezgodności, podawano wartość z badania i obliczenia AOTM) w podziale na oceniane wskazania:

brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu w porównaniu do

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Stymulacja owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego

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

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

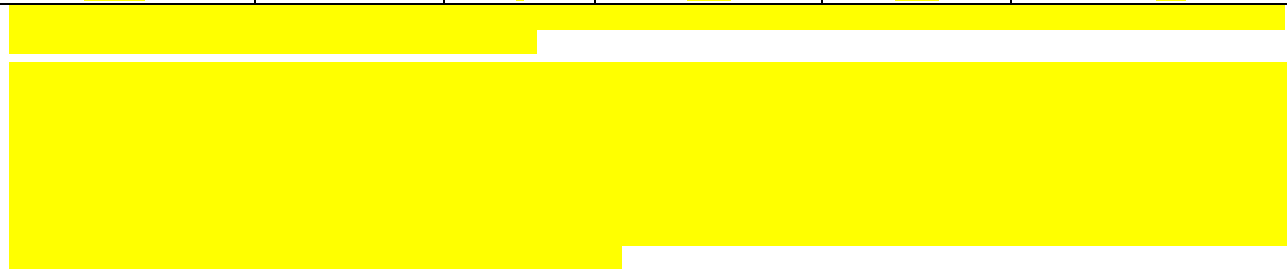
[REDACTED]

[REDACTED]



Stymulacja owulacji – niedobór LH i FSH

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



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

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do AKL wnioskodawcy włączono 17 pierwotnych badań z randomizacją: 4 dotyczące kobiet z brakiem owulacji (w tym z PCOS) po niepowodzeniu terapii cytrynianem klomifenu, w których porównano folitropinę alfa do [redacted] 12 dotyczących pacjentek ze wskazaniem do ART, w których oceniono folitropinę alfa

[redacted] 1 dotyczące kobiet ze znacznym niedoborem FSH i LH, w którym folitropinę alfa z lutropiną alfa [redacted] porównano z [redacted]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności folitropiny alfa (Gonal-f) stosowanej zgodnie ze wskazaniem zawartym w *ChPL Gonal-f 2012* u dorosłych kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników - PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, w stymulacji owulacji wielu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet w ramach technik wspomaganego rozrodu oraz w skojarzeniu z hormonem luteinizującym w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH – hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH).

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

[redacted]

[redacted]

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

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	LHa: 668,2 IU; 1264,2 IU hMG: 1577,5 IU; 2251,9 IU	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[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]

Ograniczenia według AOTM

- Agencja jest w posiadaniu cen nier refundowanych obecnie gonadotropin: [Redacted], które nieznacznie odbiegają od cen zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny dla leku Gonal-f.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	W celu analizy nie podano komparatorów. Jednak schemat PICO zdefiniowano w metodyce analizy.
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	Brak uwag
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	[Redacted]
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?	NIE	[Redacted]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	[Redacted]

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?	Nie dotyczy	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

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

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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

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

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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 text block]

[Redacted text block]







4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów efektywności folitropiny alfa (Gonal-f) stosowanej zgodnie ze wskazaniami zawartymi w *ChPL Gonal-f 2012* u dorosłych kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników - PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, w stymulacji owulacji wielu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu oraz w skojarzeniu z hormonem luteinizującym w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH – hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Gonal-f (folitropina alfa) w ramach wykazu leków refundowanych.”

Populacja i wielkość sprzedaży

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

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
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	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[Redacted comment]

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	-
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	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 47. Liczebność populacji docelowej wskazanej przez ekspertów klinicznych.

Parametr	Brak owulacji (w tym PCOS) u kobiet, które, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu	Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych ART	W stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, u kobiet z niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z LH
Dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński			
Zapadalność	„Brak wiarygodnych danych”	„10 011 cykli IVF raportowanych w 2011 r.”	„Brak wiarygodnych danych”

	epidemiologicznych”	do Sekcji Płodności i Niepłodności” PTG. „Faktyczne zapotrzebowanie może wynosić około 20 000-25 000 cykli rocznie. Obecnie obserwujemy wzrost liczby cykli ze względu na finansowanie programów zapłodnienia pozaustrojowego w ramach programu MZ”.	epidemiologicznych dotyczących” HH „u kobiet. Szacuje się, że co roku może rodzic się około 5-10 kobiet z HH.”
Chorobowość	„Brak wiarygodnych danych epidemiologicznych. Szacuje się, że anowulacja i zespół PCOS występuje u około 8-10% kobiet w wieku rozrodczym, z czego opornych na cytrynian klomifenu jest około 20%, co może dać łącznie około 10-20 tys. kobiet.”	„Brak badań epidemiologicznych. Niepłodność występuje u około 10-18% par w wieku rozrodczym (20-44 r.ż.): techniki IVF mogą być jedyną szansą leczenia w przypadku kilku procent par w wieku rozrodczym (dane szacunkowe).”	„Ogółem w kraju może występować 800-1200 kobiet z HH”
Liczba/odsetek stosujących	„Konsultant nie posiada odpowiednich danych oceniających częstość stosowania gonadotropiny w opisanym wskazaniu. Może być stosowany w większości przypadków anowulacji.”	„Konsultant nie posiada odpowiednich danych oceniających udział w rynku. Może być stosowany prawie we wszystkich cyklach IVF.”	„Konsultant nie posiada odpowiednich danych oceniających częstość stosowania gonadotropiny w opisanym wskazaniu.”
Zapadalność	6 tys.	21 tys. – dane wynikają tylko z własnych szacunków	200
Chorobowość	4 tys.	4 tys.	100
Liczba/odsetek stosujących	2 tys.	6 tys.	50 w połączeniu z preparatami zawierającymi aktywność LH

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, HH – hipogonadyzm hipogonadotropowy, LH – hormon luteinizujący.

Poniżej przedstawiono wyniki BIA dla założenia, w którym pozytywną decyzję refundacyjną dostaną dwie wnioskowane prezentacje tj.: Gonal-f 75 IU oraz Gonal-f 900 IU (zgodnie ze zleceniem MZ) lub wszystkie cztery wnioskowane prezentacje preparatu (zgodnie z analizami wnioskodawcy).

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne wykonano w związku z posiadaniem przez Agencję informacji z wniosków o objęcie refundacją czterech gonadotropin tj.: Puregon (folitropina beta), Menopur (menotropina), Fostimon (urofolitropina) a także Gonal-f (folitropina alfa). Oceniając pojedyncze wnioski Agencja opiera się na danych zawartych w analizach każdego z wnioskodawców. Pewne założenia, jak również niektóre dane różnią się w zależności od wniosku refundacyjnego, np. ceny komparatorów, udział w rynku poszczególnych gonadotropin, założenia dotyczące grup limitowych. Przeprowadzenie obliczeń własnych Agencji miało na celu przedstawienie najbardziej prawdopodobnego wariantu, w którym wszystkie wnioskowane gonadotropiny uzyskają pozytywną decyzję o refundacji, wykorzystując najbardziej aktualne dane.

Założenia wykorzystane w obliczeniach:

- a) Wszystkie obliczenia wykonano przy wykorzystaniu modelu dostarczonego do wniosku oceniającego Gonal-f (folitropina alfa).
- b) Założono, że wszystkie gonadotropiny, których wnioski wpłynęły do Agencji, dostaną pozytywną decyzję refundacyjną.
- c) Pozytywną decyzję refundacyjną dostaną tylko te gonadotropiny, których wnioski wpłynęły do Agencji do dnia wykonania obliczeń, tzn. wszystkie inne gonadotropiny oprócz ww. nie będą refundowane.
- d) Wszystkie gonadotropiny stworzą jedną, nową grupę limitową.
- e) Przy wyznaczaniu cen w grupie limitowej brano pod uwagę ceny zbytu netto zaczerpnięte z poszczególnych wniosków refundacyjnych.
- f) Dla gonadotropin, które nie będą refundowane przyjęto ceny detaliczne odnalezione na stronach aptek internetowych. W tym celu przeszukano 5 stron internetowych (aptekapodgryfem.pl; aptekasupervita.pl; lekinformacja24.pl; doz.pl; aptekawaw.pl; indeks.mp.pl) dla preparatów: [redacted]. Z odnalezionych cen detalicznych wyciągano średnią arytmetyczną, a następnie obliczono koszt jednostki poszczególnego preparatu, który to koszt wykorzystano do obliczeń w perspektywie wspólnej (w perspektywie wspólnej koszt ww. preparatów jest równy ich cenie detalicznej i jest w całości pokrywany przez pacjenta).
- g) Podstawę limitu wyznaczono w oparciu o DDD równe dla wszystkich gonadotropin wynoszące 75 IU.
- h) W perspektywie wspólnej udział poszczególnych preparatów zawierających [redacted] pozostał taki sam jak w analizowanym modelu. Jest to istotne przy wyliczaniu średniego kosztu za dawkę poszczególnych gonadotropin. [redacted]
- i) Obliczenia wykonano w dwóch wariantach tj. gdy przy wyznaczaniu podstawy limitu nie brano pod uwagę zakładanych udziałów w rynku poszczególnych gonadotropin i udziału poszczególnych prezentacji gonadotropin oraz w wariantcie, w którym uwzględniono zakładane udziały.
- j) Udziały poszczególnych gonadotropin przy wyliczeniach podstawy limitu obliczono uwzględniając dane ze wszystkich 4 wniosków refundacyjnych. Potrzebne dane pochodziły [redacted]. Na podstawie dostępnych danych obliczono również udziały w rynku poszczególnych prezentacji każdej z gonadotropin.
- k) W obliczeniach analizy wpływu na budżet pozostawiono niezmiennione udziały poszczególnych gonadotropin. Przyjęto takie postępowanie gdyż użyty [redacted].

Wyniki obliczeń własnych Agencji

Wariant I

W wariantcie, gdy do obliczeń podstawy limitu w nowej hipotetycznej grupie limitowej nie brano pod uwagę udziałów poszczególnych prezentacji gonadotropin w całym rynku, podstawę limitu wyznaczy [redacted] [redacted] gdyż posiada najniższą cenę hurtową za DDD.

Tabela 52. Ceny poszczególnych gonadotropin w nowej hipotetycznej grupie limitowej – wariant I.

Preparat	Substancja	CZN	UCZ	CHB	Cena hurtowa/DDD	Cena detaliczna	Dopłata NFZ	Maks. zapłata pacjenta
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* pogrubioną czcionką zaznaczono lek wyznaczający podstawę limitu, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto.

Wariant II

W wariantcie, w którym do wyznaczenia podstawy limitu uwzględniono udziały w rynku poszczególnych prezentacji gonadotropin podstawą limitu może [redacted] [redacted] Dzieje się tak, gdyż obie prezentacje mają taką samą cenę hurtową za DDD i nie jest możliwe ich uszeregowanie od ceny najmniejszej do największej. Obie te prezentacje dopełniają również do 15% rynku gonadotropin. Ustawa o refundacji nie przewidziała takiego przypadku i nie podaje rozwiązania. W poniższych obliczeniach założono, iż podstawą limitu będzie prezentacja [redacted] [redacted] gdyż jest to bardziej opłacalne z perspektywy NFZ.

Tabela 53. Ceny poszczególnych gonadotropin w nowej hipotetycznej grupie limitowej – wariant II.

Preparat	Substancja	CZN	UCZ	CHB	Cena hurtowa/DDD	Udział w rynku	Cena detaliczna	Dopłata NFZ	Maks. zapłata pacjenta
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* pogrubioną czcionką zaznaczono lek wyznaczający podstawę limitu, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto.

Układ grupy limitowej zawierającej gonadotropiny, a tym samym wyniki analizy wpływu na budżet, zależy od wielu czynników np.:

- wprowadzenie do refundacji kolejnej urofolitropiny tzn. Bravelle 75 U x 5 fioł. po cenie detalicznej nie wyżej niż obecnie dostępna na rynku spowoduje znaczące obniżenie wydatków płatnika, a tym samym znaczące obniżenie oszczędności pacjentów,
- wprowadzenie kolejnych menotropin tj. Menogon 75 U x 5 amp. oraz Merional 75 U x 1 fioł. również może powodować obniżenie wydatków NFZ,
- w zależności od zaproponowanych w kolejnych wnioskach refundacyjnych cen zbytu netto podstawa limitu może ulec zmianie,
- przyjęcie różnego DDD dla gonadotropin również może mieć wpływ na układ grupy limitowej,
- trudno przewidzieć jak zmieni się rynek gonadotropin po wydaniu pozytywnych decyzji refundacyjnych, a tym samym trudno jest przewidzieć udziały poszczególnych prezentacji gonadotropin, który to udział ma wpływ na podstawę limitu.

Podsumowując należy mieć na uwadze, iż powyższe obliczenia własne Agencji mają ograniczenia, a wyniki są rezultatem przyjętych założeń.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Gonal-f (folitropina alfa) w ramach wykazu leków refundowanych.



6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

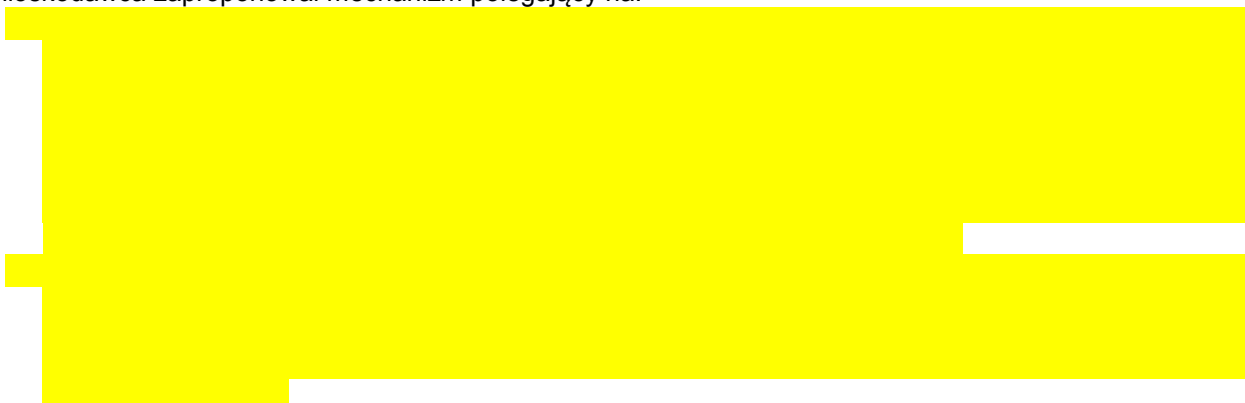
Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikających z finansowania w Polsce ze środków publicznych produktu leczniczego Gonal-f (folitropina alfa) u kobiet z brakiem jajczkowania, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, w

stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, u kobiet poddanych stymulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.

Wnioskodawca zaproponował mechanizm polegający na:





9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania folitropiny alfa we wnioskowanych wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem FSH i LH. W wyszukiwaniu nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 55. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTG 2012/ PTMR 2011 (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> brak danych.	Diagnostyka i leczenie niepłodności	Na podstawie danych z badań klinicznych o największej wartości, wiedzy płynącej z nauk podstawowych oraz doświadczenia ekspertów.	W stymulacji mnogiego jajczkowania w zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF lub ICSI) zaleca się stosowanie gonadotropin w protokołach z agonistami lub antagonistami GnRH. U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania (z PCOS) w indukcji monoowulacji zaleca się m.in. gonadotropiny rekombinowane . U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (hypogonadyzm hypogonadotropowy) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie m.in. kombinacji rFSH i rLH .
ESHRE 2008 (Europa)	Leczenie niepłodności	Konsensus grupy	Gonadotropiny są zalecane jako druga linia leczenia pacjentek z PCOS, u których nie uzyskano owulacji lub ciąży po leczeniu

<u>Źródło finansowania:</u> grant z NV Organon oraz ESHRE i ASRM.	związanej z PCOS	ekspertów.	cytrynianem klomifenu.
NICE 2013 (Anglia i Walia) <u>Źródło finansowania:</u> NICE.	Ocena i leczenie ludzi z problemami niepłodności.	Oparto o najwyższe dostępne dowody naukowe.	Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa, tj. podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) powinno się zaoferować np.: gonadotropiny z LH , ze względu na ich skuteczność w indukcji owulacji. Jeśli kobiety z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka, tj. głównie PCOS) są odporne na leczenie cytrynianem klomifenu, zaleca się leczenie drugiej linii w postaci m.in.: gonadotropin . Do stymulacji jajników w IVF zaleca się użycie m.in.: rekombinowanych gonadotropin .
HKCOG 2012/2011 (Hong-Kong) <u>Źródło finansowania:</u> brak danych.	Indukcja owulacji	Określono wg kryteriów Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	U osób z brakiem owulacji i opornością lub niepowodzeniem po leczeniu cytrynianem klomifenu można zastosować gonadotropiny (dowód 3, stopień zaleceń D). U kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym w indukcji owulacji zaleca się stosowanie preparatów zawierających FSH i LH (dowód 1++, stopień zaleceń A).
PCOSAA 2011 ⁸ (Australia) <u>Źródło finansowania:</u> Australian Government Department of Health and Ageing	Ocena i leczenie PCOS	Na podstawie przeglądu systematycznego.	Gonadotropiny powinny służyć jako II linia farmakologicznego leczenia niepłodnych kobiet z PCOS z brakiem owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności, gdy terapia cytrynianem klomifenu nie przynosi oczekiwanych efektów lub występuje oporność na leczenie I linii (stopień B rekomendacji). Mogą być też wdrożone w I linii leczenia wśród pacjentek o ww. cechach, wrażliwych na leczenie (stopień C rekomendacji).
SOGC 2010 (Kanada) <u>Źródło finansowania:</u> SOGC.	Indukcja owulacji w PCOS	Na podstawie przeglądu systematycznego.	Gonadotropiny powinny być rozważone jako II linia leczenia niepłodności wynikającej z braku owulacji u kobiet z PCOS.
ACOG 2009 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> ACOG.	PCOS	Na podstawie przeglądu systematycznego.	W celu indukcji owulacji wśród pacjentek z PCOS po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu (jako leczenie II linii) można zastosować gonadotropiny .
ASRM 2008 (USA) <u>Źródło finansowania:</u>	Brak miesiączki	Brak danych.	Gonadotropiny są zalecane w indukcji owulacji u niepłodnych kobiet z brakiem owulacji z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (razem z LH) i z PCOS, które nie odpowiedziały na inne leczenie.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej wytycznej klinicznej, która wyróżniałaby folitropinę alfa. W związku z czym opisano 8 rekomendacji zalecających stosowanie gonadotropin rekombinowanych lub gonadotropin ogółem w stymulacji mnogiego jajczkowania w zapłodnieniu pozaustrojowym (2), w przewlekłym braku jajczkowania (z PCOS), głównie po niepowodzeniu lub oporności na leczenie cytrynianem klomifenu (8) oraz w hypogonadyzmie hipogonadotropowym w leczeniu razem z LH (4).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2009, 2006	Gonal-f 75 UI (450 UI, 1050 UI/1,75 ml) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, Gonal f 900 UI/1,5 ml (300 UI/0,5 ml, 450 UI/0,75 ml) roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu	<u>Zalecenia:</u> W wyniku ponownej oceny Komitet podtrzymał swoje wcześniejsze pozytywne opinie odnośnie produktu leczniczego Gonal-f w zarejestrowanych wskazaniach. Refundacja: 100%. <u>Uzasadnienie:</u> Dostarczone nowe dane kliniczne nie zmieniają wcześniejszej opinii Komitetu.
HAS (Francja), 2004	Gonal-f 900 UI/1,5 ml (300 UI/0,5 ml, 450 UI/0,75 ml) roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym	<u>Zalecenia:</u> Komisja rekomenduje wpisanie na listę leków refundowanych dla osób ubezpieczonych i wykaz produktów leczniczych stosowanych w szpitalach i innych ośrodkach medycznych w zarejestrowanych wskazaniach. Refundacja: 100%. <u>Uzasadnienie:</u> Ważne jest przeprowadzenie analizy skuteczności do

⁸ rekomendacja stopnia B może być wykorzystana w rutynowej praktyce klinicznej w większości sytuacji, a stopnia C jej treść stanowi wsparcie w podejmowaniu decyzji klinicznych, ale jej wdrożenie wymaga ostrożności.

	wstrzykiwaczu	bezpieczeństwa stosowania folitropiny alfa we wskazaniu stymulacja wzrostu wielu pęcherzyków w ramach ART. Komitet nie ma danych klinicznych dla 3 innych wskazań. W braku owulacji (w tym PCOS) u kobiet nieodpowiadających na leczenie CC, lek ten jest stosowany w II linii. W innych wskazaniach stanowi on I linię leczenia, przy istniejących alternatywach terapeutycznych.
HAS (Francja), 2001	Gonal-f 75 UI (37,5 UI, 150 UI) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	<u>Zalecenia:</u> Komisja rekomenduje wpisanie na listę leków refundowanych dla osób ubezpieczonych i wykaz produktów leczniczych stosowanych w szpitalach i innych ośrodkach medycznych w rozszerzonym wskazaniu: Gonal F w skojarzeniu z LH w stymulacji rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet mających poważne braki w LH i FSH. Refundacja: 100%. <u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę możliwości podawania oddzielnie LH i FSH, których stosunek jest dopasowywany indywidualnie, oceniane prezentacje Gonal-f zapewniają rzeczywistą poprawę w poziomie korzyści w porównaniu do leku Menogon.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono francuskie rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Gonal-f w dawce 75 UI i 900 UI/1,5 ml w trzech wnioskowanych wskazaniach.

Dodatkowo na stronie brytyjskiego East Lancashire Health Economy odnaleziono informację, że gonadotropiny (w tym Gonal-f) mogą być stosowane w leczeniu niepłodności u kobiet, ale tylko w specjalistycznych ośrodkach medycznych. W 2011 r. uznano, że produkt leczniczy Gonal-f może zastępować Puregon, ponieważ są klinicznie równoważne. Ponadto Gonal-f w pełni jest uznawany za łatwiejszy w użyciu. Może wiązać się także z potencjalnymi oszczędnościami.

<http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/6/6-5/> <http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/jmf-index/?EntryId15=27097>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 57. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące folitropiny alfa (Gonal-f) we wnioskowanych wskazaniach - podsumowanie [opracowanie własne].

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
kliniczne	Polska	PTG 2012/ PTMR 2011	+			gonadotropiny w ART (stymulacja mnogiego jajczkowania), rFSH w PCOS (indukcja owulacji), rFSH i LH w HH (stymulacja jajczkowania)	
	Europa	ESHRE 2008	+			gonadotropiny w PCOS (indukcja owulacji) – II linia leczenia	
	Anglia i Walia	NICE 2013	+			gonadotropiny z LH w zaburzeniach owulacji typu I wg WHO (HH – indukcja owulacji), gonadotropiny w zaburzeniach owulacji typu II wg WHO (PCOS – indukcja owulacji) – II linia leczenia, rFSH w ART (stymulacja mnogiego jajczkowania),	
	Hong-Kong	HKCOG 2012/2011	+			gonadotropiny w braku owulacji (indukcja owulacji) – II linia leczenia, FSH z LH w HH (indukcja owulacji)	
	Australia	PCOSAA 2011	+			gonadotropiny w PCOS ((indukcja owulacji) – I lub II linia leczenia	
	Kanada	SOGC 2010	+			gonadotropiny w PCOS (indukcja owulacji) – II linia leczenia	
	USA	ACOG 2009	+			gonadotropiny w PCOS (indukcja owulacji) – II linia leczenia	
		ASRM 2008	+			gonadotropiny w PCOS i w HH razem z LH (indukcja owulacji)	
refundacyjne	Francja	HAS, 2009, 2006, 2004, 2001	+			-	

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 58. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wniosek refundacyjny].

Kraj	Warunki finansowania					Warunki finansowania				
	Wzrost	Wiek	Waga	Indeks masy ciała	Indeks masy ciała	Wzrost	Wiek	Waga	Indeks masy ciała	Indeks masy ciała
Belgia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czechy	■	■				■	■			
Dania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Francja	■					■				
Niemcy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Republika Czeska	■	■				■	■	■	■	■
Szwecja	■	■				■	■			
Szwajcaria	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■				■	■	■	■	■
Portugalia	■	■				■	■			

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




⁹ <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=830>

11. Opinie ekspertów


Opinie ekspertów klinicznych


Tabela 59. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Gonal-f we wnioskowanych wskazaniach.

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
	<p>„Gonal-F (gonadotropina rekombinowana) FSH należy do podstawowych leków w medycynie rozrodu, Gonal F należy do najczęściej stosowanych gonadotropin w Europie w protokołach stymulacyjnych mnogiego jajczkowania oraz do indukcji jajczkowania. Wysokie koszty bez refundacji powodują, że terapia jest niedostępna znacznej części pacjentów.”</p>	<p>„Nie znajduję argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych”.</p>	<p>„Wszystkie wnioskowane technologie zarówno do stymulacji mnogiego jajczkowania jak i do indukcji jajczkowania znajdują pełne uzasadnienie do finansowania ze środków publicznych. W długofalowych efektach demograficznych są to bardzo opłacalne technologie, które przyniosą wymierne efekty ekonomiczne.”</p>
<p>Dr Robert Z. Spaczyński</p>	<p>„Rekombinowana gonadotropina (folitropina alfa) o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie, powszechnie stosowana w Europie i na świecie do kontrolowania hiperstymulacji jajników w programach zapłodnienia pozaustrojowego (zarówno protokoły z analogiem gonadoliberyny: długi i krótki oraz protokoły z antagonistą). Preparat stosowany również w leczeniu kobiet z brakiem owulacji (anowulacja), które nie odpowiedziały na stymulację jajczkowania tańszym lekiem pierwszego rzutu (cytrynian klomifenu).”</p>	<p>„Stosunkowo wysoka cena”.</p>	<p>„Folitropina alfa powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż jest to preparat standardowo i rutynowo stosowany w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach zapłodnienia pozaustrojowego. Skuteczna i wydajna stymulacja jajczkowania w programach IVF i w przypadku braku wrażliwości na cytrynian klomifenu możliwa jest tylko z zastosowaniem gonadotropin (brak innych preparatów). Do dnia dzisiejszego nie wykazano wyższości gonadotropin rekombinowanych nad moczopochodnymi lub odwrotnie. Cykle naturalne IVF bez stosowania leków stymulujących jajczkowanie, prowadzą zwykle do uzyskania jednej komórki jajowej i charakteryzują się niską skutecznością i efektywnością.”</p>

Eksperti kliniczni uważają, że produkt leczniczy Gonal-f (folitropina alfa) we wnioskowanych wskazaniach powinien być finansowany ze środków publicznych.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W opinii przekazanej przez Stowarzyszenie pacjentów  podano, że pełnopłatność produktów leczniczych czyni je mało dostępnymi dla niepełnych pacjentek, dla których cena preparatu może stanowić czynnik uniemożliwiający skorzystanie z ministerialnego programu refundacji metody zapłodnienia pozaustrojowego. Ponadto należy zauważyć, iż Gonal-f ma terapeutyczne wskazanie do stosowania również w grupie pacjentek, które nie korzystają z technik wspomaganego rozrodu ART, a stanowią grupę z niepłodnością mniej zaawansowaną i niestanowiącą bezpośredniego wskazania do IVF (brak pozytywnej odpowiedzi na stymulację jajczkowania cytrynianem klomifenu), co czyni finansowanie terapii tym preparatem tym bardziej uzasadnione, ponieważ szersza grupa pacjentek może być beneficjentami.

Opinie pacjentek, uzyskane w wyniku szerokich konsultacji społecznych za pośrednictwem portalu  i na podstawie nadesłanych odpowiedzi pacjenckich, są w większości pozytywne. W argumentach za finansowaniem „pacjentki zwracały uwagę na łatwość aplikacji leku: „bardzo przyjazny w użyciu”, „ma tylko jedną wadę – ceną”, „nie odczułam, żadnych skutków ubocznych”, „wygodny w użyciu”, „stymulacja owocna”, „bardzo łatwy w użyciu, najlepszy z leków jakie przyjmowałam”. „Powszechnie podkreślana potrzeba dofinansowania bardzo drogiego preparatu”. Poinformowano, że nie znaleziono argumentów za niefinansowaniem ocenianego produktu leczniczego. W związku z czym, „obserwuje się jednogłośnie opinię na rzecz finansowania” ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonal-f (folitropina alfa) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml), 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 5909990007240 oraz roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 j.m. (5,5 µg), 1 fiol. + 1 amp.-strzk. z rozp., kod EAN: 5909990697304 we wskazaniach:

- brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu,
- stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego,
- w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH,

wpłynął do AOTM w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Problem zdrowotny

Niepłodność to niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. Może być ona leczona m.in. w ramach technik rozrodu wspomaganego (np. zapłodnienie in vitro, docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika). Jednym z podstawowych elementów tych technik jest indukcja jednoczesnego dojrzewania wielu pęcherzyków jajnikowych (kontrolowana hiperstymulacja jajników). Wg ministerialnego programu leczenia niepłodności w Polsce jest 1,2-1,3 mln bezpłodnych par, z czego część wymaga leczenia metodą wspomaganego rozrodu. Natomiast eksperci kliniczni szacują, że około 15 tys. par wymaga leczenia metodą in vitro.

Brak owulacji to stan, w którym pęknięcie pęcherzyka jajnikowego z jednoczesnym uwolnieniem komórki jajowej nie występuje lub występuje nieregularnie. Zaburzenia owulacji (w tym jej brak) dotyczą 15-20% wszystkich niepłodnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. U przeważającej części tych pacjentek diagnozuje się zespół policystycznych jajników.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy spowodowany jest brakiem wydzielania gonadotropin (niskie stężenie FSH, LH) na skutek uszkodzenia lub zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-przysadkowej. Jego częstość nie została dokładnie określona, jednak szacuje się, że idiopatyczna postać HH u kobiet jest rozpoznawane 2-5 razy rzadziej niż u mężczyzn.

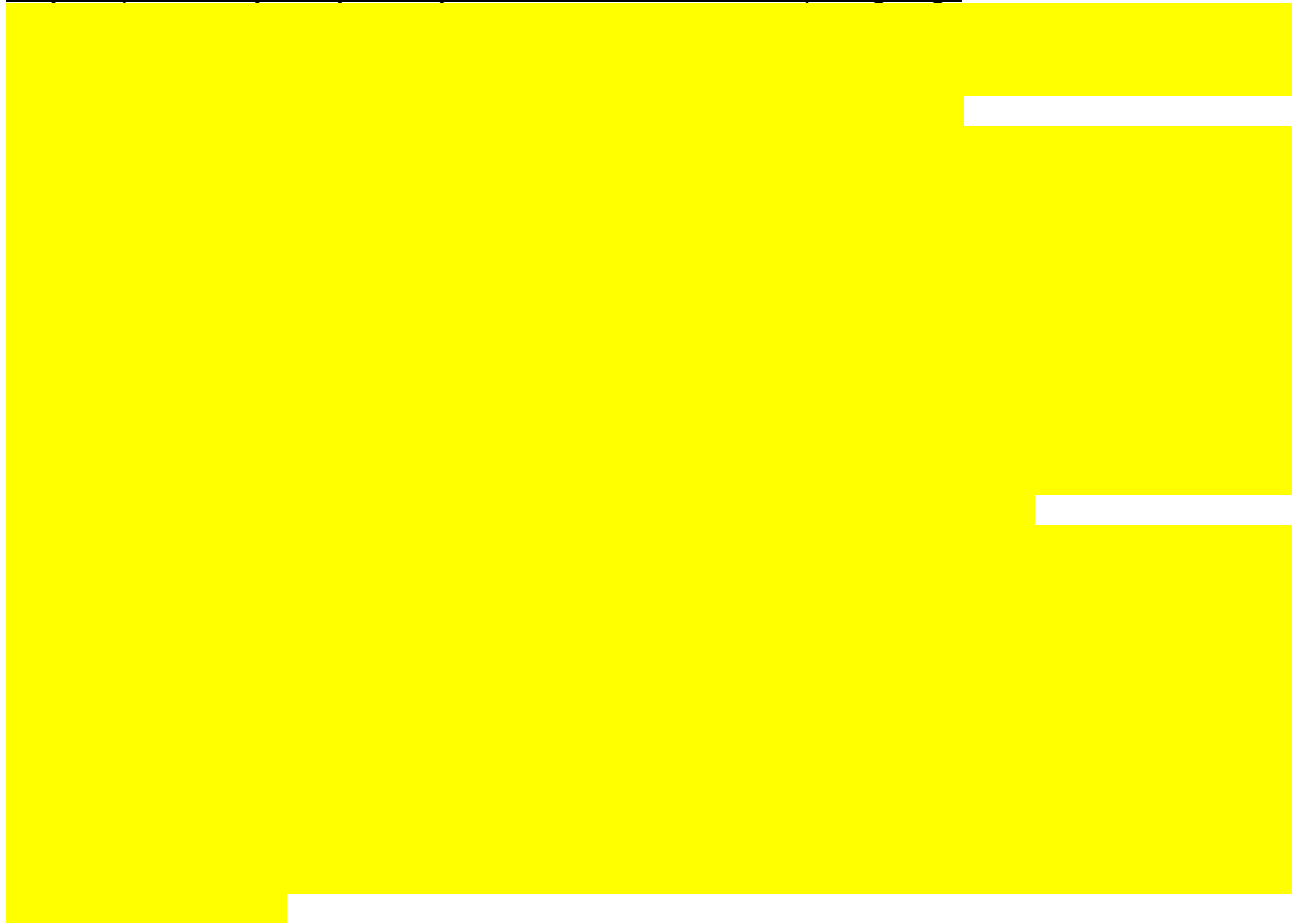
Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w analizach jako komparatory dla folitropiny alfa wybrał: [redacted] w populacji kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (w ramach schematów stosowanych z analogami GnRH) oraz kobiet z brakiem jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz [redacted] w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH. Komparatory dobrano prawidłowo. Odzwierciedlają one aktualną praktykę kliniczną.

Skuteczność kliniczna

Pacjentki z brakiem owulacji po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu

Pacjentki poddane stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego



Pacjentki poddane stymulacji owulacji w związku z niedoborem LH i FSH w ramach technik rozrodu wspomaganego

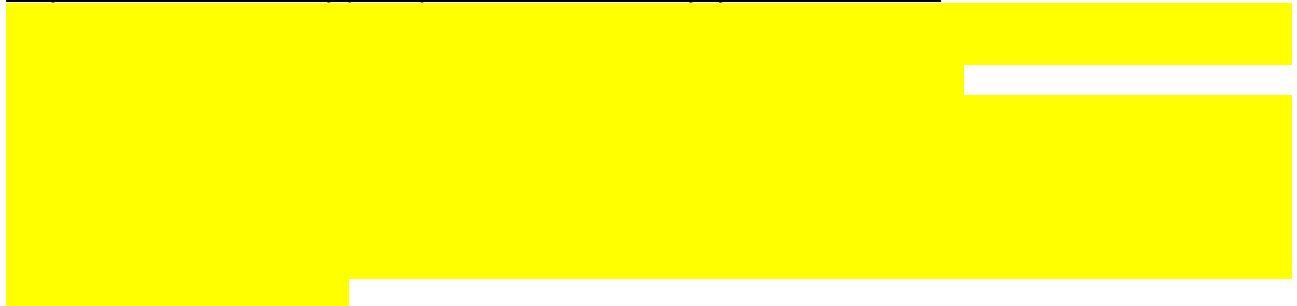


Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

Pacjentki z brakiem owulacji po niepowodzeniu leczenia cytrynianem kłomifenu



Pacjentki poddane stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego

Pomiędzy folitropiną alfa w porównaniu do [redacted] (1 RCT, [redacted]) nie wykazano różnic znamienych statystycznie w ryzyku: zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu w miednicy, bólu głowy, bólu po zabiegu, nudności i wzdęć. W badaniach nie oceniono bezpieczeństwa stosowania folitropiny alfa w porównaniu do [redacted]

Pacientki poddane stymulacji owulacji w związku z niedoborem LH i FSH w ramach technik rozrodu wspomaganego

Pomiędzy folitropiną alfa podawaną z lutropiną alfa w porównaniu do [REDACTED] (1 RCT) nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa (wyniki analizy podstawowej)

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono dla dwóch założeń, w których pozytywną decyzję refundacyjną dostaną: dwie wnioskowane prezentacje, czyli Gonal-f 75 IU oraz 900 IU (zgodnie ze zleceniem MZ) lub wszystkie cztery wnioskowane prezentacje preparatu (zgodnie z analizami wnioskodawcy).

Pacientki z brakiem owulacji po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu

[REDACTED]

Pacientki poddane stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego

[REDACTED]

Pacientki poddane stymulacji owulacji w związku z niedoborem LH i FSH w ramach technik rozrodu wspomaganego

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono dla dwóch założeń, w których pozytywną decyzję refundacyjną dostaną: dwie wnioskowane prezentacje, czyli Gonal-f 75 IU oraz 900 IU (zgodnie ze zleceniem MZ) lub wszystkie cztery wnioskowane prezentacje preparatu (zgodnie z analizami wnioskodawcy).

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych zalecających stosowanie gonadotropin rekombinowanych lub gonadotropin ogółem (nie wyszczególniano folitropiny alfa) w stymulacji mnogiego jajczkowania w zapłodnieniu pozaustrojowym (polską, angielską), w przewlekłym braku jajczkowania (z PCOS), głównie po niepowodzeniu lub oporności na leczenie cytrynianem kломifenu (polską, europejską, angielską, z Hong-Kongu, australijską, kanadyjską, 2 amerykańskie) oraz w hypogonadyzmie hypogonadotropowym w leczeniu razem z LH (polską, angielską, z Hong-Kongu, amerykańską).

Odnaleziono również francuskie rekomendacje (HAS 2009-2001 r.) zalecające finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Gonal-f w dawce 75 UI i 900 UI/1,5 ml we wszystkich trzech wnioskowanych wskazaniach.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

ACOG 2009	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Polycystic ovary syndrome. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2009 Oct. 14 p. (ACOG practice bulletin; no. 108) http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15200
Adrews 2011	Cohen S., Przegląd kliniczny: niepłodność. Andrews R., III interwencje w obrębie jajowodów. Wydawnictwo Lekarskie PZWL
AHFMR 2004	Corabian P, Scott A, Ovulation induction drug therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome, Health Technology Assessment, Health Technology Assessment, Alberta Heritage Foundation for Medical Research, March 2004
AOTM 2014	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/
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
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 Gonal-f	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-f aktualizacja 19.03.2014 r.
Crosignani 1999	Crosignani PG., et al., Management of anovulatory infertility. Human Reproduction Vol 14 (Suppl. 1), pp.108-119, 1999
EMA 2014	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
ESHRE 2008	Tarlatzis BC., et al., Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Vol.23, No.3 pp. 462–477, 2008
ESHRE 2013	European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
HAS 2001	Commission de la Transparence. Avis de la commission: GONAL-F 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable, GONAL-F 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable (Boîtes de 1 et 5), GONAL-F 37,5 UI, poudre et solvant pour solution injectable (Boîtes de 1 et 5), 21 novembre 2001
HAS 2004	Commission de la Transparence. Avis de la commission: GONAL-f 300 UI / 0,5 ml (22 mg / 0,5 ml), solution injectable en stylo prérempli (Boîte de 1 stylo prérempli et de 5 aiguilles), GONAL-f 450 UI / 0,75 ml (33 mg / 0,75 ml), solution injectable en stylo prérempli (Boîte de 1 stylo prérempli et de 7 aiguilles), GONAL-f 900 UI / 1,5 ml (66 mg / 1,5 ml), solution injectable en stylo prérempli (Boîte de 1 stylo prérempli et de 14 aiguilles), 30 juin 2004

HAS 2006	Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis: GONAL-F 75 UI (5,5 microgrammes), poudre et solvant pour solution injectable (1 flacon, 5 flacons), GONAL-F 300 UI (22 microgrammes/0,5 ml), solution injectable en stylo prérempli (1 cartouche), GONAL-F 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable (1 flacon), GONAL-F 450 UI (33 microgrammes/0,75 ml), solution injectable en stylo prérempli (1 cartouche), GONAL-F 900 UI (66 microgrammes/1,5 ml), solution injectable en stylo prérempli (1 cartouche), GONAL-F 1050 UI/1,75 ml (77 microgrammes/1,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable (1 flacon), 18 octobre 2006
HAS 2009	Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis: GONAL-f 75 UI (5,5 microgrammes), poudre et solvant pour solution injectable (B/1 flacon, B/5 flacons), GONAL-f 300 UI/0,5 ml (22 microgrammes/0,5 ml), solution injectable en stylo prérempli (B/1 cartouche), GONAL-f 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable (B/1 flacon), GONAL-f 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), solution injectable en stylo prérempli (B/1 cartouche), GONAL-f 900 UI/1,5 ml (66 microgrammes/1,5 ml), solution injectable en stylo prérempli (B/1 cartouche), GONAL-f 1050 UI/1,75 ml (77 microgrammes/1,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable (B/1 flacon), 23 septembre 2009
HKCOG 2011	HKCOG guidelines: Guideline on Induction of Ovulation, numer 14, March 2011
HKCOG 2012	Yeung, TWY; Lee, VCY; Li, RHW; Ng, EHY., HKCOG guidelines: induction of ovulation, Journal of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, 2012, v. 38 n. 1, p. 5-31
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
MZ	Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia http://www.mz.gov.pl/
NICE 2013	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline. February 2013.
NIH 2012	National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, December 3-5, 2012, Executive Summary.
PCOSAA 2011	PCOS Australian Alliance. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2011
PTG 2012	Kuczyński W., et al., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót, <i>Ginekol Pol.</i> 2012, 83, 149-154
PTMR 2011	Wólczyński S., Radwan M. (red.), Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności, 2011 http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf
Radomski 2007	Radomski D. et al., Współczesne koncepcje etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników; <i>Ginekol Pol.</i> 2007, 78, 393-399
Saad 2007	Saad A., Gonadotropin induction of Ovulation; <i>Obstetrics, Gynaecology And Reproductive Medicine</i> 17:7, 205-210

SOGC 2010	Vause TDR., Cheung AP., Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. SOGC Clinical Practice Guideline. No. 242, may 2010 http://sogc.org/guidelines/ovulation-induction-in-polycystic-ovary-syndrome/
Szczeklik 2013	Gajewski (red.) Zaburzenia miesiączkowania. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str.1295-1296
URPL 2014	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/
WHO	Strona internetowa World Health Organization http://www.who.int/en/
Zgliczyński 2011	Zgliczyński W. (red.) Zaburzenia cyklu miesięcznego. Endokrynologia. Wielka Interna. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011, str. 557-561

14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Gonal-f® (folitropina α) u kobiet z brakiem jajeczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu lub poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH, Aestimo, Kraków 2014,
- Zal. 2. [redacted] Analiza kliniczna. Gonal-f® (folitropina α) u kobiet z brakiem jajeczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu lub poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH, Aestimo, wersja 1.0, Kraków 2014,
- Zal. 3. [redacted] Analiza ekonomiczna, wpływu na system opieki zdrowotnej i analiza racjonalizacyjna. Gonal-f® (folitropina α) u kobiet z brakiem jajeczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu lub poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH, Aestimo, wersja 1.0, Kraków 2014.
- Zal. 4. [redacted] Uzupełnienie – odpowiedź na pismo znak: AOTM-OT-4350-5(6)/SZ/2014 zawierające uwagi Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku: Gonal-f (folitropina alfa), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 j.m (IU) (5,5 mcg), 1 fiol.+1 amp.-strzk. z rozp., kod EAN 5909990697304; Gonal-f (folitropina alfa), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m (IU)/1,5 ml, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 5909990007240 we wskazaniach: brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, w których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego; w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH w skojarzeniu z hormonem lutemizującym LH.