



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Fostimon (urofolitropina)
we wskazaniach:

Wskazanie 1): brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu

Wskazanie 2): stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-8/2014

Data ukończenia: 08.05.2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – IBSA Farmaceutici Italia S.R.L.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem IBSA Farmaceutici Italia S.R.L. 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: IBSA Farmaceutici Italia S.R.L.

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 (Merck Sp.z.o.o., Ferring GmbH, MSD Polska Sp.z.o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Merck Sp.z.o.o., 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: Merck Sp.z.o.o., Ferring GmbH, MSD Polska Sp.z.o.o

Wykaz skrótów

<p> 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 CC – cytrynian klomifenu ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności COH – kontrolowana hiperstymulacja jajników CZN – cena zbytu netto E2 – estradiol EMA – European Medicines Agency ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology FAS – <i>full analysis set</i> FDA – Food and Drug Administration FSH – hormon folikulotropowy, folitropina GCP – (ang. <i>good clinical practice</i>) dobra praktyka kliniczna GnRH – hormon uwalniający gonadotropinę; gonadoliberyna HAS – <i>Haute Autorite de Sante</i> hCG – ludzka gonadotropina łożyskowa HKCOG – <i>Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists</i> hMG – ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina) </p> <p> HSG – histerosalpingografia HTA – ocena technologii medycznych HyCoSy – histerosalpingosonografia kontrastowa ICSI – 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 </p> <p> IU (j.m.) – (ang. <i>international unit</i>) – jednostka międzynarodowa (j.m.) IUI – inseminacja wewnątrzmaciczna IVF – zapłodnienie <i>in vitro</i> Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej LH – hormon luteinizujący MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic MZ – Ministerstwo Zdrowia NICE – National Institute for Health and Care Excellence NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym NS – nieistotne statystycznie OHSS – (ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i>) zespół hiperstymulacji jajników OR – iloraz szans PCOS – zespół policystycznych jajników </p> <p> PP – analiza zgodna z protokołem leczenia PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu RB – korzyść względna RCT – randomizowane badanie kliniczne rFSH – rekombinowany hormon folikulotropowy (rekombinowana folitropina) rLH – rekombinowany hormon luteinizujący 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 </p>
--

żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

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

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 – 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	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	43
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	48
4. Ocena analizy ekonomicznej	49
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	49
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	50
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	54
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	58
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	59
5. Ocena analizy wpływu na budżet	59
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	71
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	71
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	75
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	75
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	75
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	76
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	76
9.1. Rekomendacje kliniczne	76
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	77
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	77
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	78
11. Opinie ekspertów.....	79
12. Kluczowe informacje i wnioski	80
13. Źródła.....	83
14. Załączniki	84

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L. Via Martiri Di Cefalonia 2, 26900 Lodi, Włochy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Ferring GmbH –Bravelle (urofolitropina),

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Ferring GmbH – Menopur, Menogon (menotropina),
 2. IBSA Farmaceutici Italia S.r.l. – Merional (menotropina),
 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 Fostimon (urofolitropina); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m.+1 ml rozpuszczalnika; kod EAN: 5909991083212 we wskazaniach:

- brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu
- stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodu (ART)

wpłynął do AOTM 13.03.2014 r. wraz z pismem znak: MZ-PLA-460-16321-769/JM/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 dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT), Instytut Arcana, Kraków 2013 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT), Instytut Arcana, Kraków 2013 r.
- [REDAKTOWANE] Urofolitropina (Fostimon®) stosowana w braku owulacji lub w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodu (ART) - analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2013 r.
- [REDAKTOWANE] Urofolitropina (Fostimon®) stosowana w braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu lub w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodu (ART) - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2013 r.
- Wilk N., Wierzganowska S., Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Fostimon, Instytut Arcana, Kraków 2014 r.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi Pismem z dnia 28.03.2014 r. znak: AOTM-OT-4350-8(3)/JM/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismami z dnia 02 kwietnia 2014 r., znak: MZ-PLR-460-16324-82/JM/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 11.04.2014 r. pismem z dnia 11.04.2014 r. znak: MZ-PLR-460-16324-85/JM/14 Agencja otrzymała z MZ uzupełnienia analiz złożone przez Wnioskodawcę w MZ dnia 10.04.2014 r.

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

Dotychczas Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących refundacji produktu leczniczego Fostimon (urofolitropina) 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 wstrzykiwań, kod EAN 5909990339754, - 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN 5909990339761	Stanowisko RP nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Stanowisko RP nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości (RP) uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu Rada zwraca uwagę na duże obciążenia budżetu NFZ i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku w przypadku braku owulacji, i proponuje wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Dowodu naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, <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.
koryfolitropina alfa			
Elonva (koryfolitropina alfa): - 100 µg, roztwór, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997077482, - 150 µg, roztwór do wtryskiwań, kod EAN: 5909997077499	Stanowisko RP nr 12/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Stanowisko RP nr 13/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> 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. <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.	<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. <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, 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.
menotropina			
Menopur (menotropina): - 1200 IU FSH 1200 IU LHx1, EAN:	Stanowisko RP nr 56/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Stanowisko RP nr 57/2014 z dnia	<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	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Menopur we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach

5909990812905; - 600 IU FSH 600 IU LHx1, EAN: 5909990812981; - 75 IU FSH 75 IU LHx5, EAN: 5909990981113	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.	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	techn k rozrodu wspomaganego. Uzasadnienie: 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 stosowania gonadotropin we wnioskowanym 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) brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem kłomifenu

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Brak owulacji to stan, w którym pęknięcie pęcherzyka jajnikowego z jednoczesnym uwolnieniem komórki jajowej nie występuje (anowulacja, *amenorrhea*) 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 miesiączkowych 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). Oznaczanie 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 hyperandrogenizmu (z wykluczeniem tych, o innej, potwierdzonej etiologii). <p>Wymagane jest spełnienie obydwu kryteriów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Oligo- i/lub anowulacja, – Kliniczne i/lub biochemiczne oznaki hyperandrogenizmu, – Policystyczne jajniki. <p>Wymagane jest spełnienie dwóch z trzech kryteriów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Kliniczne i/lub biochemiczne oznaki hyperandrogenizmu, – Dysfunkcja jajników (oligo- i/lub anowulacja i/lub wielotorbielowata budowa jajników). <p>Wymagane jest spełnienie obydwu kryteriów.</p>

Leczenie i cele leczenia

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zająć w ciążę, należy farmakologicznie indukować monoowulację, co składa się na pierwszy, podstawowy etap postępowania w leczeniu

niepłodności. Przed przystąpieniem do indukcji jajczkowania 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 jajczkowania.

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 jajczkowania 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 rozpocząć od niskich dawek (FSH 37,5-50 IU podawana przez 7 dni). Przy podawaniu stałej dawki FSH jego maksymalne stężenie osiągnięte 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 anowulacją, 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.

2) stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART)

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 [MZ 2013].

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:

- bezwzględna (7-15% przypadków), która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- 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 rodnego 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 jajeczkowania (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:

- farmakologiczne przywrócenie płodności (np. leki indukujące jajeczkowanie);
- metody chirurgiczne (np. laparoscopia);
- 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 dojrzwania 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 obydwojma 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].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego. [wg. CHPL Fostimon, wniosek ref.]

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Fostimon (urofolitropina); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m.+1 ml rozpuszczalnika; kod EAN: 5909991083212
Substancja czynna	Urofolitropina
Droga podania	Domięśniowo lub podskórnie
Mechanizm działania	„Substancja czynna produktu Fostimon to w wysokim stopniu oczyszczony ludzki hormon folikulotropowy (FSH), uzyskany z ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny (HMG). Główne działanie FSH polega na pobudzaniu rozwoju i dojrzewania pęcherzyków Graafa.”

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [na podst. ChPL Fostimon]

Procedura rejestracyjna	Niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	30.04.2004
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	-
Wnioskowane wskazanie	Wskazanie 1): brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem kłomifenu Wskazanie 2): stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Wskazanie 1): Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 75 do 150 j.m. FSH na dobę i jest zwiększana w razie konieczności o 37,5 j.m. (do 75 j.m.), w odstępach od 7 do 14 dni w celu osiągnięcia odpowiedniej, ale nie za dużej dawki. Dawka dobową powinna być utrzymana aż osiągnięte zostaną warunki przed jajczkowaniem. Zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia wystarczy do osiągnięcia tego stanu. Wskazanie 2): po dwóch tygodniach stosowania produktu obniżającego próg przysadkowy, dawka 150 – 225 j.m. podawana jest przez siedem dni; następnie dawka jest dostosowana do odpowiedzi pacjenta na leczenie. Postępowanie alternatywne w celu uzyskania jajczkowania mnogiego polega na podaniu 150 do 225 j.m. FSH na dobę poczynając od drugiego lub trzeciego dnia cyklu. Leczenie kontynuowane jest aż do uzyskania rozwiniętych pęcherzyków (ocenione w badaniu stężenia estradiolu i (lub) badaniu USG) z dawką dostosowaną do reakcji pacjentki (zazwyczaj dawka nie większa niż 450 j.m. na dobę). Odpowiedni rozwój pęcherzyków następuje zazwyczaj około dziesiątego dnia leczenia (od 5 do 20 dnia).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na FSH lub którąkolwiek z substancji pomocniczych Powiększenie jajników lub torbiele jajnika nie związane z zespołem policystycznych jajników. Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym przyczynie. Nowotwory jajników, macicy i piersi. Nowotwory podwzgórza lub przysadki mózgowej. FOSTIMON jest przeciwwskazany, jeśli odpowiednia reakcja na leczenie nie może być osiągnięta z powodu: <ul style="list-style-type: none"> pierwotnej niewydolności jajników, wad rozwojowych narządów płciowych uniemożliwiających prawidłowy przebieg ciąży, guzów macicy uniemożliwiających prawidłowy przebieg ciąży.
Lek sierocy	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [na podst. Wniosek ref.]

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

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach.

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>
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.
Wielka Brytania	NICE (National Institute for Health and Care Excellence), 2013	<p><u>Leczenie farmakologiczne zaburzeń owulacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiętom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórza-przysadka, tj. głównie PCOS) należy oferować leczenie cytrynianem klomifenu (nie dłużej niż 6 mies.), metforminą lub ich kombinacją, biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane, łatwość i sposób stosowania, BMI kobiety oraz potrzebę monitorowania. Kobiety przyjmujące metforminę powinny być informowane o możliwości wystąpienia działań niepożądanych w postaci mdłości, wymiotów i innych zaburzeń żołądkowo-jelitowych). 2. Jeśli kobiety z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO są odporne na leczenie cytrynianem klomifenu, zaleca się leczenie drugiej linii w postaci jednej z poniższych metod: <ol style="list-style-type: none"> a. laparoskopowe udrażnianie jajników; b. leczenie skojarzone cytrynianem klomifenu i metforminą (jeśli nie było stosowane wcześniej); 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 ciąży), a jednocześnie są związane ze zwiększonym 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 wskaźników uzyskanych ciąż; iii. skuteczność pulsacyjnie uwalnianych GnRH wśród kobiet opornych na leczenie cytrynianem klomifenu jest niepewna, dlatego terapia ta zalecana jest wyłącznie w kontekście badawczym.

		<p><u>Kontrolowana stymulacja jajników w IVF:</u> 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, obecności jajników wielotorbielowatych oraz oceny rezerwy jajnikowej). Stymulacja jajników za pomocą cytrynianu klomifenu i gonadotropin przynosi większą skuteczność IVF niż naturalny cykl. Nie zaleca się zapłodnienia pozaustrojowego w cyklu naturalnym.</p>
Hong-Kong	HKCOG (Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists) 2012/2011 ¹	<p><u>W indukcji owulacji stosuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - agonistów dopaminy: bromokryptyna – lek z wyboru u osób z hiperprolaktynemią (dowód 1++, stopień zaleceń A), kabergolina czy chinagolid są akceptowalne w II linii leczenia u osób, które nie odpowiadają/nie tolerują bromokryptyny (dowód 4, stopień zaleceń D), - cytrynian klomifenu w I linii leczenia II grupy zaburzeń miesiączkowania wg WHO, w tym PCOS (dowód 1++, stopień zaleceń A), - tamoksifen (off-label), - leki insulino-wrażliwe, np. metformina w skojarzeniu z CC u osób z PCOS i z nadwagą lub z opornością 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 skuteczność do CC (dowód 1++, stopień zaleceń A), - GnRH u pacjentek z brakiem miesiączki w związku z hipogonadyzmem (dowód 3, stopień zaleceń D), - gonadotropiny (aktualnie zaleca się nisko dawkowy protokół <i>step-up</i>) (nie ma różnic pomiędzy FSH menopauzalnym pozyskiwanym z moczu lub rekomendowanym we wskaźniku owulacji, ciąży, podobnie jak w częstotliwości poronień, zespole hiperstymulacji, ciąży mnogich i trwaniu stymulacji – dowód 1++, stopień zaleceń A). <p><u>Brak owulacji u pacjentek z PCOS:</u> Redukcja masy ciała powinna być I linią leczenia kobiet z PCOS, co może spowodować wznowienie spontanicznej owulacji i poprawić odpowiedź na indukcję owulacji (dowód 4, stopień zaleceń D). Indukcję owulacji można osiągnąć poprzez podawanie cytrynianu klomifenu lub inhibitorów aromatazy. U osób nieodpowiadających na takie leczenie można zastosować gonadotropiny (dowód 3, stopień zaleceń D) lub udrażnianie jajnika.</p>
Australia	PCOS Australian Alliance, 2011 ²	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie farmakologiczne pacjentek z PCOS oraz niepłodnością wynikającą z braku owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności: <ol style="list-style-type: none"> a. cytrynian klomifenu w I linii leczenia (stopień A rekomendacji) – zalecane monitorowanie ze względu na duże ryzyko ciąży mnogiej (rekomendacja PP); b. u kobiet, które wykazują oporność na leczenie cytrynianem klomifenu, do terapii zaleca się dołączenie metforminy (stopień A rekomendacji). 2. 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). 3. 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 ³	<p><u>Farmakologiczna indukcja owulacji u kobiet z PCOS:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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). 2. 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

¹ Poziom dowodów i stopień zaleceń określono wg kryteriów RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists).


² 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;

³ 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.

Brak owulacji, hiperstymulacja jajników w ramach ART

		starszych i mających otyłość brzuszna (I-A). 3. 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	<u>W celu indukcji owulacji wśród pacjentek z PCOS oraz brakiem owulacji/miesiączki zaleca się:</u> 1. Cytrynian klomifenu; 2. Cytrynian klomifenu w skojarzeniu z deksametazonem; 3. Niskie dawki gonadotropin; 4. Diatermia jajnika jako druga linia leczenia; 5. Inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol – niezatwierdzone przez FDA do użycia w stymulacji owulacji); 6. 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.

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
brak owulacji (włączając PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu					
	„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 zwiększenia 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): rekombinowane (tyko rFSH, mieszanka rFSH i rLH), moczopochodne wysokooczyszczone menopauzalne (tylko FSH, mieszane FSH+LH), regularne ćwiczenia fizyczne, dieta, inhibitory aromatazy (brak rejestracji), laparoskopowa kauteryzacja jajników.	„Laparoskopowa kauteryzacja jajników”.	„Regularne ćwiczenia fizyczne, dieta, ewentualnie laparoskopowa kauteryzacja jajników”.	„Laparoskopowa kauteryzacja jajników (PCOS) lub gonadotropiny (preferowane rekombinowane FSH lub moczopochodne wysokooczyszczone FSH)”.	„Laparoskopowa kauteryzacja jajników (PCOS) lub gonadotropiny (preferowane rekombinowane FSH lub moczopochodne wysokooczyszczone FSH)”.

stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych technikom rozrodu wspomaganego					
	„Gonal F 30%, Menopur 30%, Puregon 25%, Fostimon 15%”.	„Jeżeli leki zostaną refundowane technologie 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 Fostimonem 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 (tyko 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 (tyko 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 wysokooczyszczonymi moczopochodnymi lub odwrotnie”.	„Gonadotropiny (rekombinowane lub wysokooczyszczzone 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 –	21,60	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	ryczałt	3,20

				progesteron stosowane doustnie i dopochwowo				wydania decyzji ² Zakres wskazań pozarejestacyjnych: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	
	Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	30 tabl.	5909991076207		43,20	54,40	54,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ²	3,56
	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>]

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

³Zarejestrowane wskazania: zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego progesteronu, wtórny brak miesiączki, zespół napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowe krwawienia z dróg rodnych, niewydolność ciała żółtego, cykle bezowulacyjne, wspomagająco w leczeniu niepłodności np. w zapłodnieniu *in vitro* i innych technikach wspomaganego rozrodu, poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogennego progesteronu, zapobieganie rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej) [ChPL Luteina 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

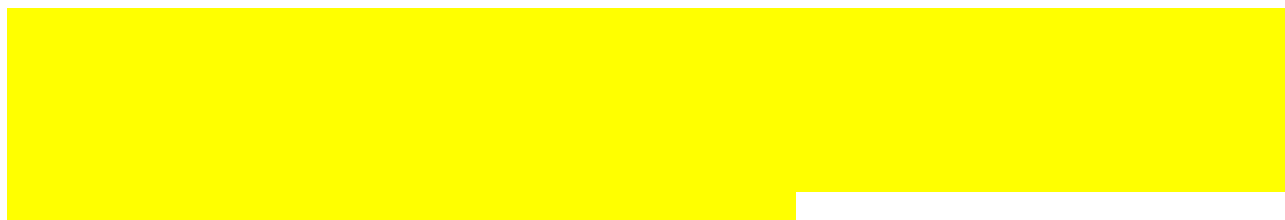


Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	-

Wybór komparatorów jest zgodny z alternatywnymi technologiami wskazanymi przez ekspertów klinicznych. Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatorów.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH i Emtree oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (ang. *NHS Economic Evaluation Database*);

Health Technology Assessment (HTA) Database;

•serwisy internetowe:

- NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- SBU (ang. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- NCCHTA (ang. *The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
- EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*);
- raporty HTA (*Technology Assessment*).

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

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

--	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (według definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH i Emtree oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano elektroniczne bazy danych: *Medline* przez *PubMed*; *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz); *EMBASE* a także rejestr badań klinicznych - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: problemu zdrowotnego, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Słowa kluczowe zostały połączone operatorami logicznymi *Boole'a*.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 23.09.2013 r. – 15.11.2013 r. (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2013 r.).

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na podstawie przedstawionych informacji można uznać, że proces wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzono poprawnie, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA.

W dniu 25 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	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag
Interwencja	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag
Komparatory	[Redacted]	[Redacted]	Patrz punkt 3.1.2.

	[Redacted]	[Redacted]	
Punkty końcowe	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag
Typ badań	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag
Inne kryteria	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag

*Punkt końcowy analizowany tylko w ramach wskazania 2.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej 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]

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

W tabelach poniżej podano informacje, które punkty końcowe wybrane przez autorów analizy w kryteriach włączenia były oceniane w jakich badaniach klinicznych. W przypadku różnych definicji punktów końcowych, podano definicje z badania.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted content]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

Wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych przedstawiano w postaci ilorazu szans (OR – z ang. odds ratio), przy którego obliczaniu zastosowano metodę Mantela-Haenszela, za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy. Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjęto się model efektów stałych (ang. *fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ „wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji”. Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

Ocenę heterogeniczności badań oparto na wynikach testu Cochran Q.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej podano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa urofolitropiny z AKL wnioskodawcy (dane wejściowe zweryfikowano z publikacjami źródłowymi, w przypadku stwierdzenia niezgodności lub błędów w obliczeniach pokazano wartość obliczoną w AOTM)

[Redacted text]

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką (**bold**).

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Fostimon (HP-uFSH).

Autorzy analizy dodatkową analizę bezpieczeństwa oparli na podstawie:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Fostimon®,

[Redacted text block]

Mając na uwadze wytyczne AOTM rozszerzono kryteria włączenia również o publikacje wtórne (nie konieczne przeglądy systematyczne, metaanalizy), które odnosiły się do oceny profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Ostatecznie w wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych publikacji wtórnych oceniających profil bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego Fostimon.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fostimon® do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: bóle głowy, zaparcia, wzdęcia brzucha, zespół hiperstymulacji jajników oraz ból. Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) raportowane są również: nadczynność tarczycy, zaburzenia nastroju, letarg, zawroty głowy, duszność, krwawienia z nosa, nudności, ból brzucha, niestrawność, rumień, świąd, zapalenie pęcherza moczowego, przerost piersi, ból piersi, uderzenia gorąca czy zmęczenie.

Ponadto, jak podkreślono w ChPL reakcje w miejscu podania (ból, zaczerwienienie i krwaki) obserwowano rzadko. W rzadkich przypadkach, zakrzep tętniczy z zatorami powiązany był z leczeniem z zastosowaniem menotropin/ gonadotropin kosmówkowych. Co istotne, występowanie poronień w czasie leczenia gonadotropinami (w tym ocenianą interwencją) porównywalne jest z występowaniem poronień u kobiet z innymi zaburzeniami płodności. Zaobserwowano nieznacznie częstsze występowanie ciąży pozamacicznej i ciąży mnogiej.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted content]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne



Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg tab. 36 AE wnioskodawcy].

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



4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności urofolitropiny (produkt leczniczy Fostimon) stosowanej w braku owulacji lub w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART).

Technika analityczna

[Redacted]

Porównywane interwencje

[Redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

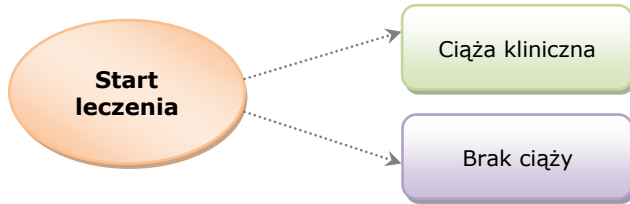
Model

[Redacted]

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

Brak owulacji, hiperstymulacja jajników w ramach ART

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywanej technologii zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wykazano porównywalność technologii.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	-	Nie przeprowadzono.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	-	Nie dotyczy (patrz powyżej).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	-

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,

Brak owulacji, hiperstymulacja jajników w ramach ART

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia są zgodne z aktualnym stanem faktycznym oraz z deklarowanymi źródłami.

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej 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]



4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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



Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania progowej ceny zbytu wnioskowanego produktu leczniczego wyliczono dla komparatorów, które aktualnie nie są finansowane ze środków publicznych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W AE wnioskodawcy w celu porównania opłacalności urolitropiny (Fostimon) do [REDACTED] w populacji pacjentek poddawanych stymulacji wielopęcherzykowej w ramach technik wspomaganemu rozrodu oraz do [REDACTED] w populacji kobiet z brakiem owulacji, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu wykonano [REDACTED]. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w horyzoncie czasowym [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że w populacji pacjentek poddanych stymulacji wielopęcherzykowej w ramach technik wspomaganego rozrodu koszty stosowania produktu leczniczego Fostimon [REDACTED]

Obliczenia własne AOTM polegające na aktualizacji cen komparatorów (zgodnie z cenami zbytu netto zadeklarowanymi we wnioskach o objęcie refundacją przez podmioty odpowiedzialne) nie wpłynęły na zmianę wnioskowania z podstawowej AE wnioskodawcy, z wyjątkiem wyników z perspektywy wspólnej dla populacji kobiet z brakiem owulacji, które wykazały, że koszty stosowania produktu leczniczego Fostimon są [REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę wpływu na budżet wykonano w celu oszacowania konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji preparatu Fostimon w leczeniu braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników - PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu lub w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART).”

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową analizy stanowią pacjentki, u których nie występuje owulacja (w tym pacjentki z PCOS) pomimo wcześniejszego leczenia cytrynianem klomifenu oraz pacjentki poddawane stymulacji wielopęcherzykowej w związku z leczeniem niepłodności za pomocą technik wspomaganego rozrodu (ART). Wybrana populacja docelowa zawiera się w populacji określonej w oparciu o wskazanie znajdujące się w charakterystyce produktu Fostimon:

- braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu;
- stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT).

[Redacted content]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lipiec 2014 r. – czerwiec 2016 r.), przyjmując, że w lipcu 2014 roku wprowadzona zostanie refundacja Fostimonu.

Kluczowe założenia

Scenariusz istniejący

Obejmujący okres od lipca 2014 r. do czerwca 2016 r., zakładający brak refundacji produktu Fostimon w leczeniu braku owulacji (włączając PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem kломifenu oraz w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART)

Scenariusz nowy

Obejmujący okres od lipca 2014 r. do czerwca 2016 r., zakładający, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Fostimon

[Redacted text block]

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

Brak owulacji, hiperstymulacja jajników w ramach 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]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Brak owulacji, hiperstymulacja jajników w ramach 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]
[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]	[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]

Brak owulacji, hiperstymulacja jajników w ramach 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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Brak owulacji, hiperstymulacja jajników w ramach ART

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń w analizie wpływu na budżet

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. 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?		
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?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Nie występowało o udostępnienie danych do NFZ – wszystkie analizowane leki nie są refundowane w Polsce.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	
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	Brak uwag
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

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w poszczególnych scenariuszach zamieszczono w poniższej tabeli.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

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

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne

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 oraz wysokooczyszczone preparaty moczopochodne gonadotropin menopauzalnych.
ESHRE 2008 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> grant z NV Organon oraz ESHRE i ASRM.	Leczenie niepłodności związanej z PCOS	Konsensus grupy ekspertów.	Gonadotropiny są zalecane jako druga linia leczenia pacjentek z PCOS, u których nie uzyskano owulacji lub ciąży po leczeniu cytrynianem klomifenu.
NICE 2013 (Anglia i Walia) <u>Źródło finansowania:</u> NICE.	Ocena i leczenie ludzi z problemami niepłodności.	Oparto o najwyżej dostępne dowody naukowe.	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.: gonadotropin moczopochodnych.

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 kłomifenu można zastosować gonadotropiny (dowód 3, stopień zaleceń D).
PCOSAA 2011 ⁵ (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 kłomifenu 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 kłomifenu (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 urofolitropinę. W związku z czym opisano 8 rekomendacji zalecających stosowanie gonadotropin ogółem w stymulacji mnogiego jajczkowania w zapłodnieniu pozaustrojowym (2) oraz w przewlekłym braku jajczkowania (z PCOS), głównie po niepowodzeniu lub oporności na leczenie cytrynianem kłomifenu (8).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2002, 2012	FOSTIMON 75 UI/2 ml i 150 UI/2 ml	<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> Skuteczność i bezpieczeństwo wysokooczyszczonej moczopochodnej urofolitropiny (Fostimon) są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem rekombinowanych gonadotropin (Gonal-f, Puregon)

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Fostimon we wnioskowanych wskazaniach - podsumowanie

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), gonadotropiny w PCOS (indukcja owulacji)	
	Europa	ESHRE 2008	+			gonadotropiny w PCOS (indukcja owulacji) – II linia leczenia	
	Anglia i Walia	NICE 2013	+			gonadotropiny w zaburzeniach owulacji typu II wg WHO (PCOS – indukcja owulacji) – II linia leczenia, gonadotropiny moczopochodne lub rekombinowane w ART (stymulacja mnogiego jajczkowania),	
	Hong-	HKCOG	+			gonadotropiny w braku owulacji (indukcja owulacji) – II	

⁵ 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.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 58. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Fostimon 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
Dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński	Wysokooczyszczona gonadotropina moczopochodna (urofolitropina) o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie, powszechnie stosowana w Europie i na świecie do kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach zapłodnienia pozaustrojowego (zarówno protokoły z analogiem gonadotropiny beryny: długi i krótki oraz protokoły z antagonistą). Preparat stosowany również w leczeniu kobiet z brakiem owulacji (anowulacja), które nie odpowiedziały na stymulację jajeczkowania tańszym lekiem pierwszego rzutu (cytrynian klomifenu).	Stosunkowo wysoka cena	Urofolitropina 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 jajeczkowania w programach IVF i w przypadku braku wrażliwości na cytrynian klomifenu możliwa jest tylko z zastosowaniem gonadotropin (bak innych preparatów). Do dnia dzisiejszego nie wykazano wyższości gonadotropin rekombinowanych nad moczopochodnymi lub odwrotnie. Cykle naturalne IVF bez stosowania leków stymulujących jajeczkowanie prowadzą zwykle do uzyskania jednej komórki jajowej i charakteryzują się niską skutecznością i efektywnością.
[REDAKTOWANE]	Fostimon jest preparatem moczopochodnym FSH stosowanym w stymulacji mnogiego jajeczkowania oraz do indukcji jajeczkowania. Wysokie koszty bez refundacji powodują, że terapia jest niedostępna znacznej części pacjentów.	Nie znajdują argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych.	Wszystkie wnioskowane technologie zarówno do stymulacji mnogiego jajeczkowania jak i do indukcji jajeczkowania znajdują pełne uzasadnienie do finansowania ze środków publicznych. W długofalowych efektach demograficznych są to bardzo opłacalne technologie, które przyniosą wymierne efekty demograficzne.

Wszyscy eksperci kliniczni, którzy przestali do Agencji swoją opinię, opowiadają się za finansowaniem leku Fostimon ze środków publicznych.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W opinii przekazanej przez Stowarzyszenie pacjentów [REDAKTOWANE] 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 Fostimon 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

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

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 [REDAKTOWANO] i na podstawie nadesłanych odpowiedzi pacjenckich, są w większości pozytywne. W argumentach za finansowaniem „przeważają opinie pozytywne i przekonanie o skutecznym działaniu preparatu”, „okropny zapach”, „czułam się bardzo dobrze”. „Pacjentki zwracają również uwagę na łatwość aplikacji i wymieniają preparat jako preparat „ostatniej szansy” po nieudanych stymulacjach, innymi preparatami”. Dodatkowo poinformowano, że nie znaleziono argumentów za niefinansowaniem ocenianego produktu leczniczego. W związku z czym, „obserwuje się jednogłośną 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 Fostimon (urofolitropina); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m.+1 ml rozpuszczalnika; kod EAN: 5909991083212 we wskazaniach:

- brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu
- stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART)

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

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 niepełnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. U przeważającej części tych pacjentek diagnozuje się zespół policystycznych jajników.

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.

Alternatywne technologie medyczne

[REDAKTOWANO]
Agencja nie zgłasza uwag do wybranych technologii alternatywnych.

Skuteczność kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W AE wnioskodawcy w celu porównania opłacalności urofolitropiny (Fostimon) do [Redacted] w populacji pacjentek poddawanych stymulacji wielopęcherzykowej w ramach technik wspomaganemu rozrodu oraz do [Redacted] w populacji kobiet z brakiem owulacji, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu wykonano [Redacted]. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w horyzoncie czasowym równym [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Obliczenia własne AOTM polegające na aktualizacji cen komparatorów (zgodnie z cenami zbytu netto zadeklarowanymi we wnioskach o objęcie refundacją przez podmioty odpowiedzialne) nie wpłynęły na zmianę wniosku z podstawowej AE wnioskodawcy, z wyjątkiem wyników z perspektywy wspólnej dla populacji

kobiet z brakiem owulacji, które wykazały, że koszty stosowania produktu leczniczego Fostimon są [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych zalecających stosowanie gonadotropin ogółem (nie wyszczególniano urolitropiny) w stymulacji mnogiego jajczkowania w zapłodnieniu pozaustrojowym (polską, angielską), w przewlekłym braku jajczkowania (z PCOS), głównie po niepowodzeniu lub oporności na leczenie cytrynianem kłomifenu (polską, europejską, angielską, z Hong-Kongu, australijską, kanadyjską, 2 amerykańskie).

Odnaleziono również francuskie rekomendacje (HAS 2002-2012 r.) zalecające finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Fostimon 75 IU/2 ml i 150 IU/2 ml we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
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
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
AOTM 2014	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/
[REDACTED]	[REDACTED]
CHPL Fostimon	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon
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
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
HAS 2002	Commission de la Transparence. Avis de la commission: FOSTIMON 75 UI/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable FOSTIMON 150 UI/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (boîtes de 1 et de 5 flacons de poudre et ampoules de 2 ml de solvant), 20 février 2002
HAS 2012	Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis: FOSTIMON 75 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie, FOSTIMON 150 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie, 18 janvier 2012
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
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
MERIT	Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod. 2006;21(12):3217-3227
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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, Ginekol Pol. 2012, 83, 149-154
PTMR 2011	Wołczyński 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
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. Wie ka Interna. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011, str. 557-561

14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodo (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT), Instytut Arcana, Kraków 2013 r.
- Zal. 2. [redacted] Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodo (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT), Instytut Arcana, Kraków 2013 r.
- Zal. 3. [redacted] Urofolitropina (Fostimon®) stosowana w braku owulacji lub w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodo (ART) - analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2013 r.
- Zal. 4. [redacted] Urofolitropina (Fostimon®) stosowana w braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu lub w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganie rozrodo (ART) - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2013 r.
- Zal. 5. Wilk N., Wierzanowska S., Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Fostimon, Instytut Arcana, Kraków 2014 r.
- Zal. 6. Odpowiedź na uwagi Prezesa AOTM dotyczące analiz załączonych do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Fostimon.