



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu leku  
**Menopur (menotropinum)**  
**we wskazaniu:**

brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano  
pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu  
klomifenu oraz  
u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-2/2015

Data ukończenia: 09.03.2015 r.

**Wykaz skrótów**

**Agencja / AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**AE** – Analiza Ekonomiczna

**AEs** – (ang. *adverse events*) zdarzenia niepożądane

**AK** – Analiza Kliniczna

**AMH** – (ang. *anti-Mullerian hormone*) hormon anty-Mullerowski

**APD** – Analiza Problemu Decyzyjnego

**ART** – (ang. *assisted reproductive technology*) techniki wspomaganego rozrodu

**ASRM** – *American Society for Reproductive Medicine*

**AWA** – Analiza Weryfikacyjna Agencji

**b.d.** – brak danych

**BIA** – (ang. *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

**BMI** - (ang. *Body Mass Index*) wskaźnik masy ciała

**CC** - (ang. *Clomiphene Citrate*) cytrynian klomifenu

**CER** (ang. *Cost-Effectiveness ratio*) – iloraz kosztów i efektów

**CI** - (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CMA** (ang. *Cost-minimization analysis*) – analiza minimalizacji kosztów

**CZN** – cena zbytu netto

**DDD** – (ang. *defined daily dose*) zdefiniowana dawka dzienna

**E2** – estradiol

**EMA** – *European Medicines Agency*

**ESHRE** – *European Society of Human Reproduction and Embryology*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**FSH** - (ang. *Follicle-stimulating hormone*) hormon folikulotropowy, folitropina

**GnRH** - (ang. *Gonadotropin-Releasing Hormone*) gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę

**GUS** – Główny Urząd Statystyczny

**HAS** – *Haute Autorite de Sante*

**hCG** - (ang. *Human Chorionic Gonadotropin*) ludzka gonadotropina kosmówkowa

**HH** – hipogonadyzm hipogonadotropowy

**HKCOG** – *Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists*

**hMG** – ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina)

**HP-FSH** – wysoko oczyszczona ludzka gonadotropina pochodząca z moczu (urolitropina)

**HP-hMG** – wysoko oczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina)

**HP-uFSH** – wysoko oczyszczony hormon folikulitropowy uzyskiwany z moczu (urolitropina)

**IS** – istotne statystycznie

**ITT** – (ang. *intention to treat*) analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem

**IU (j.m.)** - (ang. *international unit*) jednostka międzynarodowa (j.m.)

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr

126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LH** - (ang. *Luteinizing Hormone*) hormon luteinizujący

**MD** - (ang. *Mean Difference*) średnia różnic

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**nd** - nie dotyczy

**NFZ** - Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*

**NNT** – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**NS** – nieistotne statystycznie

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

**OIT** – oddział intensywnej terapii

**OR** – iloraz szans

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

**PDD** – najczęściej stosowana dobowo dawka leku

**PLC** – placebo

**PP** – analiza zgodna z protokołem leczenia

**PTG** – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

**PTMR** – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu

**rFSH** – rekombinowany hormon folikulotropowy (rekombinowana folitropina)

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

**rFSHβ** - (ang. *Recombinant Follicle Stimulating Hormone Beta*) rekombinowany hormon folikulotropowy beta

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

**QALY** – (ang. *quality adjusted life-years*) lata życia skorygowane o jakość

**RK** – Rada Konsultacyjna

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

**RP** – Rada Przejrzystości

**RSS** – (ang. *risk sharing scheme*) instrument podziału ryzyka

**SAEs** – (ang. *serious adverse events*) ciężkie zdarzenia niepożądane

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

**uFSH** - (ang. *urinary follicle stimulating hormone*) urolitropina

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

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

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

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

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Ferring GbmH).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L., MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Merck Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L., MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Merck Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L., MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Merck Sp. z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.4.1. Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kломifenu .....	12
2.4.2. Hipogonadyzm hipogonadotropowy .....	14
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 .....	17
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	24
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	30
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	36
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	38
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>41</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	45
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	46

---

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
4.5.1.1. Wyniki dla populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym .....	46
4.5.1.2. Wyniki dla populacji kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu .....	47
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	51
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	52
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>54</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	62
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	62
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	64
5.4. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet .....	65
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>67</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>67</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>68</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>69</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	69
<b>10. Opinie ekspertów.....</b>	<b>71</b>
<b>11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>72</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>75</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>81</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>83</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami:

08.01.2015 r., znak MZ-PLR-4610-956(3)/MKR/14 oraz MZ-PLR-4610-956(4)/MKR/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkty lecznicze:

- Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 600+600 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812981;
- Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 1200+1200 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 2 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812905;

Wnioskowane wskazania:

- Brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli.
- Stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli.

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego oraz efektywności klinicznej;
- analiza ekonomiczna;
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- analiza racjonalizacyjna;

Wnioskodawca:

Ferring GmbH  
Wittland 11  
24109 Kiel  
Niemcy

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Ferring GmbH  
Wittland 11  
24109 Kiel  
Niemcy

---

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

Ferring GmbH – Menogon  
IBSA Farmaceutici Italia S.r.l. - Merional

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Poniżej wymieniono podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych dostępnych na terenie Rzeczypospolitej Polskiej, które zawierają substancje czynne wskazane przez wnioskodawcę jako komparatory dla leku Menopur:

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

[EMA 2014, URPL 2014]

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismami z dnia 08.01.2015 r., znak MZ-PLR-4610-956(3)/MKR/14 oraz MZ-PLR-4610-956(4)/MKR/14, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 600+600 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812981**

oraz

- **Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 1200+1200 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 2 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812905.**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniach:

- „Brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli.
- Stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli.”

Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych, wymienionych poniżej:

- ██████████ Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, listopad 2014;
- ██████████, Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, listopad 2014;
- ██████████, Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, listopad 2014;
- ██████████, Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, listopad 2014.

W związku z przekazaną przez Agencję dnia 13.02.2015 r. informacją o stwierdzonych niezgodnościach otrzymanych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388), dnia 23 lutego 2015 r. pismami znak MZ-PLR-4600-956(7)/MKR/14 oraz MZ-PLR-4600-956(6)/MKR/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało firmę Ferring GmbH do złożenia stosownych uzupełnień wniosku.

Dnia 4 marca 2015 r. pismami znak MZ-PLR-4610-956(8)/MKR/14 oraz MZ-PLR-4610-956(9)/MKR/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji wyjaśnienia Wnioskodawcy złożone w Ministerstwie Zdrowia dnia 3 marca 2015 r. w odpowiedzi na ww. wezwania.

We wspomnianych wyżej wyjaśnieniach Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla przyjętego stanowiska dotyczącego zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, nie przedstawiając obliczeń wymaganych zgodnie z zapisami przywołanego wyżej Rozporządzenia Ministra Zdrowia. W związku z powyższym w Agencji przeprowadzono stosowne obliczenia własne tj. wykonano ranking kosztów stosowania wszystkich refundowanych w danym wskazaniu leków oraz obliczono cenę maksymalną (patrz. Rozdz. 4.5.4.).

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

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

Produkty lecznicze Menopur nie były przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości w ocenianym wskazaniu. Były natomiast oceniane w lutym 2014 roku we wskazaniu „kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies* – ART)”. Szczegóły stanowiska oraz rekomendacji Prezesa Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące menotropiny

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.	Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. <i>Assisted Reproductive Technologies</i> - ART)	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Menopur we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART. Rada Przejrzystości ze względu na duże obciążenie budżetu NFZ, przy trudnej obecnie ocenie wielkości populacji świadczeniobiorców  <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMR, ESHRE, NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu w powyższym wskazaniu.

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

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>folitropina beta</b>			
<b>Puregon (folitropina beta):</b> - • 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) <b>uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych</b> 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, z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach nowej grupy limitowej.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> 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, z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach nowej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa że dostępne

		<p>Rada zwraca uwagę na duże obciążenia budżetu NFZ i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku w przypadku braku owulacji, i proponuje wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowodu naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.</p>	<p>dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.</p>
<b>folitropina alfa</b>			
<p><b>Gonal-f (folitropina alfa) roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg), 1 fiol. + 1 amp.-strzyk., z rozp., kod EAN: 5909990697304; Gonal-f (folitropina alfa) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml), 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 5909990007240</b></p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2014 z dnia 19 maja 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2014 z dnia 19 maja 2014 r</p> <p>Rekomendacja nr 123/2014 Prezesa AOTM z dnia 19 maja 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> wnioskowanych produktów leczniczych Gonal-f (folitropina alfa) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu;</li> <li>• stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego;</li> <li>• w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym.</li> </ul> <p>Lek powinien być refundowany z odpłatnością ryczałtową w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich gonadotropin. Rada Przejrzystości, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców, wnioskuję o wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe, odnalezione rekomendacje, opinie ekspertów oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu w II linii leczenia braku owulacji (w tym PCOS) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w I linii leczenia w dwóch pozostałych, wnioskowanych wskazaniach, przy istniejących alternatywach terapeutycznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> wnioskowanych produktów leczniczych Gonal-f (folitropina alfa) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu;</li> <li>• stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego;</li> <li>• w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym</li> </ul> <p>z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla wszystkich gonadotropin.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają dla wnioskowanych wskazań skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny alfa, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem technologii alternatywnych.</p>
<b>urolitropina</b>			
<p><b>Fostimon (urolitropina) 75 j.m.+1 ml rozpuszczalnika; (kod EAN: 5909991083212)</b></p>	<p>Stanowisko RP nr 141/2014 z dnia 19.05.2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 124/2014 Prezesa AOTM z dnia 19.05.2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Fostimon (urolitropinum) (...), we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu;</li> <li>• stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART).</li> </ul> <p>Lek powinien być refundowany z</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Fostimon (urolitropinum) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART)</li> <li>- brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu,</li> </ul>

		<p>odpłatnością ryczałtową w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich gonadotropin. Rada Przejrzystości, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców, wnioskuje o wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe, odnalezione rekomendacje, opinie ekspertów oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu, porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem rekombinowanych gonadotropin, w stymulacji mnogiego jajczkowania w zapłodnieniu pozaustrojowym oraz w przewlekłym braku jajczkowania (z PCOS), głównie po niepowodzeniu lub oporności na leczenie cytrynianem klomifenu.</p>	<p>z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich gonadotropin;</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają dla wnioskowanych wskazań skuteczność i bezpieczeństwo urofolitropiny, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem aktualnie nier refundowanych rekombinowanych gonadotropin.</p>
--	--	---	--

## 2.4. Problem zdrowotny

### 2.4.1. Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu

#### Definicja

Brak owulacji jest definiowany jako stan, w którym pęknięcie pęcherzyka jajnikowego z jednoczesnym uwolnieniem komórki jajowej nie występuje (anowulacja, *amenorrhoea*) lub występuje nieregularnie (oligoowulacja, określona jako mniej niż 8 miesiączek/rok lub cykle dłuższe niż 35 dni) i jest określany jako jajnikowy czynnik niepłodności. Mimo tego, że zaburzenia owulacji mogą być powodowane przez szereg czynników, większość przypadków powodowana jest przez nierównowagę poziomu żeńskich hormonów płciowych. W dużej liczbie przypadków przyczyną może być 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 miesiączkowego diagnozowany jest PCOS.

30% wszystkich przypadków niepłodności rozpoznawanych jest u kobiet z niewydolnością układu podwzgórzowo-przysadkowego oraz dysfunkcją podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikową. W praktyce klinicznej grupa 2. 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% spośród tej grupy 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 najbardziej aktualnym piśmiennictwie dominują następujące, wzajemnie niewykluczające 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].

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przewlekły brak jajczkowania objawia się nieregularnym rytmem krwawień, brakiem miesiączki oraz kilkakrotnie stwierdzanymi w obrazie USG jajnika pęcherzykami < 10 mm. Brak owulacji jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym niepłodności, a jednocześnie w dużej liczbie przypadków wskazuje na występowanie PCOS. Zespół ten jest przewlekłą chorobą, która objawia się przedwczesnym dojrzewaniem, otyłością, nieregularnością lub brakiem cykli miesięczkowych a także hiperandrogenizmem (trądzik, hirsutyzm). Dalszymi następstwami choroby są: niepłodność, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe oraz guzy złośliwe narządu rodnego [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 3 Kryteria diagnostyczne dla PCOS wg wytycznych klinicznych**

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

[źródło: NIH 2012]

### Przebieg naturalny

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.

[Hunter 2000]

## Leczenie

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zajść 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 4 Leczenie anowulacji w zależności od przyczyny zaburzeń**

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.

[źródło: Crosignani 1999]

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 stosowany 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 wyindukować rozwój jednego pęcherzyka. Dawki progowej nie można ustalić na podstawie danych klinicznych. Stymulację powinno rozpoczynać się od niskich dawek. 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.<sup>1</sup>

### 2.4.2. Hipogonadyzm hipogonadotropowy

#### Definicja

Zespoły hipogonadyzmu hipogonadotropowego spowodowane są brakiem wydzielania gonadotropin na skutek uszkodzenia lub zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-przysadkowej. Klinicznie zespoły te manifestują się niewydolnością jajników wskutek pierwotnej niewydolności układu podwzgórzowo-przysadkowego. Zespoły hipogonadyzmu hipogonadotropowego mają charakter **wrodzony** lub **nabyty** [Antczak 2011].

#### Epidemiologia

Na potrzeby niniejszej AWA nie zidentyfikowano źródeł, dostarczających wiarygodnych danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych dotyczących częstości występowania hipogonadyzmu hipogonadotropowego wśród kobiet. Wg eksperta klinicznego, [redacted], hipogonadyzm hipogonadotropowy jest chorobą rzadką. Oznacza to, że dotyka on mniej niż 5 na 10 000 osób.

#### Etiologia i patogeneza

Większość przypadków HH ma charakter nabyty i jest spowodowana różnymi procesami patologicznymi zaburzającymi wydzielanie GnRH z podwzgórza. HH może także wystąpić jako składowa różnych zespołów wrodzonych. W przypadkach, w których wykluczono przyczyny nabyte i nie rozpoznano uwarunkowań genetycznych, rozpoznaje się idiopatyczny lub izolowany HH (IHH). Obecnie wiadomo, że defekty

<sup>1</sup> <http://rozrodczosc.pl/ptmr/index.php?page=stymulacja-monoowulacji>

genetyczne występują w ok. 30% przypadków IHH – są to zarówno nieprawidłowości chromosomalne, jak i mutacje pojedynczych genów [Szczeklik 2013].

Hipogonadyzm hipogonadotropowy wrodzony może być spowodowany:

- Brakiem wydzielania hormonu uwalniającego gonadotropiny GnRH;
- Brakiem reakcji przysadki na GnRH;
- Brakiem wydzielania prawidłowych gonadotropin.

Do przyczyn nabytego hipogonadyzmu hipogonadotropowego zalicza się:

- Zaburzenia funkcji podwzgórza;
- Uszkodzenie podwzgórza lub przysadki.

[Wołczyński 2011]

### **Objawy podmiotowe i przedmiotowe**

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

### **Diagnostyka**

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

### **Przebieg naturalny**

Następstwami HH może być: opóźnienie dojrzewania płciowego i ew. problemy emocjonalne (niskie poczucie własnej wartości), wczesna menopauza, niepłodność, niska gęstość kości, problemy seksualne (niskie libido)<sup>2</sup>.

### **Leczenie**

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

---

<sup>2</sup> <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000390.htm> (dostęp 10.02.2015 r.)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812981 Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812905
Kod ATC	G03GA02 (ludzkie gonadotropiny menopauzalne)
Postać	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Substancja czynna	Menotropina
Droga podania	Podskórna lub domięśniowa
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Menotropina, łącząca aktywność FSH i LH, pobudza wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych, a także wytwarzanie steroidów płciowych u kobiet, u których nie występuje pierwotna niewydolność jajników. FSH jest podstawowym sterownikiem procesu rekrutacji i wzrostu pęcherzyków na etapie wczesnej folikulogenezy, podczas gdy LH odgrywa ważną rolę w procesie steroidogenezy jajnikowej i dojrzewania pęcherzyka przedowulacyjnego. Wzrost pęcherzykowy może być pobudzany przez FSH przy całkowitym braku LH (np. w hipogonadyzmie hipogonadotropowym), ale powstałe pęcherzyki rozwijają się nieprawidłowo i towarzyszy im małe stężenie estradiolu, co może skutkować niewystarczającą dojrzałością pęcherzyków. Wzmacniające steroidogenezę działanie LH sprawia, że stężenia estradiolu przy stosowaniu produktu Menopur w cyklach IVF/ICSI z desensybilizacją przysadki mózgowej są większe niż przy stosowaniu rekombinowanego FSH. Należy to brać pod uwagę, gdy reakcje pacjentek monitoruje się w oparciu o stężenia estradiolu. Różnicy w stężeniach estradiolu nie stwierdza się przy stosowaniu małych dawek w protokołach indukcji owulacji u pacjentek z brakiem owulacji.

Źródło: ChPL Menopur, Wniosek refundacyjny

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Krajowa
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	04 marca 2003 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Menopur wskazany jest do leczenia niepłodności w następujących sytuacjach klinicznych: U kobiet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym;</li> <li>• brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników, ang. <i>Polycystic Ovarian Disease - PCOD</i>) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu;</li> <li>• kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. <i>Assisted Reproductive Technologies - ART</i>)</li> </ul> U mężczyzn: niepłodność u mężczyzn z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością gonad: w skojarzeniu z hCG (ludzką gonadotropiną kosmówkową) w celu stymulacji spermatogenezy.
Przeciwwskazania	U kobiet i mężczyzn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• nowotwory przysadki mózgowej lub podwzgórza.</li> </ul> U kobiet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża i laktacja;</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• torbiele jajników lub powiększone jajniki, nie spowodowane zespołem policystycznych jajników;</li> <li>• krwawienia o nieznannej etiologii z dróg rodnych;</li> </ul> nowotwory macicy, jajników lub piersi.
<b>Dawkowanie</b>	W protokole obejmującym desensybilizację przysadki mózgowej za pomocą agonisty GnRH, leczenie Menopurem należy rozpocząć około 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia agonistą, natomiast w protokole obejmującym stosowanie antagonisty GnRH, leczenie Menopurem należy rozpocząć w 2 lub 3 dniu cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa produktu MENOPUR® wynosi od 150 IU FSH + 150 IU LH do 225 IU FSH + 225 IU LH (tj. od 2 do 3 fiolek z proszkiem) na dobę przez co najmniej 5 pierwszych dni leczenia. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych. Jednorazowo nie należy zmieniać dawki o więcej niż 150 IU FSH + 150 IU LH (tj. 2 fioleki z proszkiem). Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 450 IU FSH + 450 IU LH (tj. 6 fiolek z proszkiem). W większości przypadków nie zaleca się podawania produktu dłużej niż przez 20 dni.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE

Źródło: ChPL Menopur, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [redacted]</li> <li>• [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Disease - PCOD) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli. Stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli”
<b>Poziom odpłatności</b>	Ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca: 69.1 (Hormony płciowe – gonadotropiny)
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015, Wniosek refundacyjny

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

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

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Polska</b>	PTG (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne), 2012/ PTMR (Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu), 2011	<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 w leczeniu niepłodności.</p> <p><u>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</u></p> <p>U pacjentek z zaburzeniami miesiączkowania typu I wg WHO (<u>hipogonadyzm hipogonadotropowy</u>) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH.</p>
<b>Europa</b>	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"> <li>1. Cytrynian klomifenu, CC (podawany do 12 miesięcy) wskazany jest jako I linia leczenia – pacjentki powinny być poinformowane o niewie kim ryzyku ciąży mnogiej. Pacjentki z anowulacją, z PCOS oraz BMI &gt;25, które nie wykazały odpowiedzi na leczenie CC w monoterapii, mogą stosować metforminę jako substancję dodatkową.</li> <li>2. Terapia gonadotropinami jest wskazana jako II 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. W drugiej grupie zaleca się terapię pulsacyjną LHRH, która charakteryzuje się mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej.</li> </ol>
<b>Wielka Brytania</b>	NICE (National Institute for Health and Care Excellence), 2013	<p><u>Leczenie farmakologiczne zaburzeń owulacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie zaburzeń owulacji typu I wg WHO zależy od diagnozy. Wśród możliwych opcji terapeutycznych wyróżnia się: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Modyfikację stylu życia (unormowanie wagi oraz wysiłek fizyczny);</li> <li>b. Pulsacyjne podawanie GnRH (pompa GnRH);</li> <li>c. Gonadotropiny (ludzka gonadotropina menopauzalna (hMG))</li> </ol> </li> <li>2. Kobiety z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-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).</li> <li>3. Jeśli kobiety z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO są oporne na leczenie cytrynianem klomifenu, zaleca się leczenie II linii w postaci jednej z poniższych metod: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. laparoskopowe udrażnianie jajników;</li> <li>b. leczenie skojarzone cytrynianem klomifenu i metforminą (jeśli nie było stosowane wcześniej);</li> </ol> </li> </ol>

		<p>c. gonadotropiny.</p> <p>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;</p> <p>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;</p> <p>iii. skuteczność pulsacyjnie uwalnianych GnRH wśród kobiet opornych na leczenie cytrynianem klomifenu jest niepewna, dlatego terapia ta zalecana jest wyłącznie w kontekście badawczym.</p>
<b>Hong-Kong</b>	HKCOG (Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists) 2012/2011 <sup>3</sup>	<p><u>W indukcji owulacji stosuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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),</li> <li>- cytrynian klomifenu w I linii leczenia II grupy zaburzeń miesiączkowania wg WHO, w tym PCOS (dowód 1++, stopień zaleceń A),</li> <li>- tamoksifen (wskazanie off-label),</li> <li>- leki insulinowrażliwe, 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),</li> <li>- inhibitory aromatazy, np. letrozol ma porównywalną skuteczność do CC (dowód 1++, stopień zaleceń A),</li> <li>- GnRH u pacjentek z brakiem miesiączki w związku z hipogonadyzmem (dowód 3, stopień zaleceń D),</li> <li>- gonadotropiny (aktualnie zaleca się niskodawkowy protokół <i>step-up</i>) (nie ma różnic pomiędzy FSH menopauzalnym pozyskiwanym z moczu lub rekomendowanym we wskaźniku owulacji, ciąż, podobnie jak w częstości poronień, zespole hiperstymulacji, ciąż mnogich i trwaniu stymulacji – dowód 1++, stopień zaleceń A).</li> </ul> <p><u>Brak owulacji u pacjentek z PCOS:</u></p> <p>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).</p> <p>Indukcję owulacji można osiągnąć poprzez podawanie cytrynianu klomifenu lub inh bitorów aromatazy. U osób nieodpowiadających na takie leczenie można zastosować gonadotropiny (dowód 3, stopień zaleceń D) lub udrażnianie jajnika.</p> <p><u>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</u></p> <p>U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO w stymulacji owulacji zaleca się stosowanie GnRH (pulsacyjne; dowód 3, stopień zaleceń D) lub gonadotropin (zawierających FSH i LH; dowód 1++, stopień zaleceń A), jeżeli brak owulacji utrzymuje się, pomimo optymalizacji masy ciała.</p>
<b>Singapur</b>	AMS (Academy of Medicine Singapore), 2013 <sup>4</sup>	<p><u>Leczenie niepłodności u kobiet z PCOS:</u></p> <p>I linia leczenia: cytrynian klomifenu – pacjentki powinny być informowane o możliwości wystąpienia ciąży mnogiej (stopień A rekomendacji, poziom 1+);</p> <p>II linia leczenia: gonadotropiny egzogenne lub laparoskopowa operacja jajników (stopień D rekomendacji, poziom 4) – zastosowanie egzogennych gonadotropin wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia ciąży mnogiej, dlatego wymagane jest intensywne monitorowanie odpowiedzi jajników; Rekomendowana jest niskodawkowa terapia gonadotropinami za względu na istotnie niższe ryzyko wystąpienia hiperstymulacji wśród kobiet z PCOS.</p>

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

<sup>4</sup> Rekomendacja stopnia A – oparta na co najmniej jednym rodzaju dowodów naukowych spośród wymienionych: meta-analiza, przegląd systematyczny RCT lub RCT poziomu 1++ oraz badającym bezpośrednio populację docelową. Większość dowodów powinna uwzględniać badania ocenione na poziomie 1+, bezpośrednio skierowane na populację docelową i o jednolitych wnioskach; stopień C rekomendacji – dowody naukowe obejmujące badania ocenione na poziomie 2+, bezpośrednio skierowane na populację docelową i o jednolitych wnioskach; Poziom 1+ dowodów – dobrze zaprojektowane meta-analizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o niskim ryzyku błędów systematycznych; poziom 2+ dowodów – dobrze zaprojektowane badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, z niskim ryzykiem zakłóceń oraz błędów systematycznych oraz średnią pewnością, że związek jest przyczynowo-skutkowy;

		III linia leczenia: zapłodnienie in-vitro (stopień C rekomendacji, poziom 2+);
<b>Australia</b>	PCOS Australian Alliance, 2011 <sup>5</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie farmakologiczne pacjentek z PCOS oraz niepłodnością wynikającą z braku owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności: <ol style="list-style-type: none"> <li>cytrynian klomifenu w I linii leczenia (stopień A rekomendacji) – zalecane monitorowanie ze względu na duże ryzyko ciąży mnogiej (rekomendacja PP);</li> <li>u kobiet, które wykazują oporność na leczenie cytrynianem klomifenu, rekomenduje się dołączenie metforminy do terapii (stopień A rekomendacji).</li> </ol> </li> <li>Pacjentkom z PCOS, u których występuje anowulacja, BMI <math>\leq 30 \text{ kg/m}^2</math> 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).</li> <li>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).</li> </ol>
<b>Kanada</b>	SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), 2010 <sup>5</sup>	<p><u>Farmakologiczna indukcja owulacji u kobiet z PCOS:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>Metformina w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu; schemat ten może zwiększać wskaźnik owulacji oraz wskaźnik ciąż, 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 pacjentek starszych i mających otyłość brzuszna (I-A).</li> <li>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 zespół hiperstymulacji jajników są wadami leczenia gonadotropinami (II-2A).</li> </ol>
<b>USA</b>	ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), 2009	<p><u>W celu indukcji owulacji wśród pacjentek z PCOS oraz brakiem owulacji/miesiączki zaleca się:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Cytrynian klomifenu;</li> <li>Cytrynian klomifenu w skojarzeniu z deksametazonem;</li> <li>Niskie dawki gonadotropin;</li> <li>Diatermia jajnika jako druga linia leczenia;</li> <li>Inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol – niezatwierdzone przez FDA do użycia w stymulacji owulacji);</li> <li>Metformina jako leczenie dodatkowe z cytrynianem klomifenu.</li> </ol>
<b>USA</b>	ASRM (American Society for Reproductive Medicine), 2008	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wśród kobiet z PCOS zalecane jest stosowanie gonadotropin w monoterapii. Nie stwierdzono istotnej przewagi stosowania któregoś z preparatów gonadotropin, ze względu na fakt ich zbliżonej efektywności klinicznej. Wyniki leczenia preparatami FSH i HMG a także rFSH i uFSH uznaje się za tak samo skuteczne.</li> <li>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.</li> </ol>

<sup>5</sup> 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;

<sup>6</sup> Jakość ocenianych dowodów i klasyfikacja rekomendacji: 1-A: dowody uzyskane z co najmniej jednego prawidłowo zrandomizowanego badania kontrolowanego, istnieją wiarygodne dowody, by rekomendować ocenianą interwencję medyczną; II-2A: Dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub studium przypadku, najlepiej pochodzących z co najmniej jednego ośrodka lub grupy badawczej, istnieją wiarygodne dowody, by rekomendować ocenianą interwencję medyczną.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	„Pompa GnRH (obawiam się że tylko teoretycznie, a bo w pojedynczych ośrodkach, Gonal F, Luveris, Pergoveris”	„ <b>PCOS:</b> Leczenie operacyjne stosowane w przypadkach oporności na leczenie cytrynianem klomifenu lub FSH. Około 8 000 pacjentek z PCOS 1. Klinowa resekcja jajników na drodze laparotomii lub endoskopowo. 2. Elektrokauteryzacja jajników. Zapłodnienie pozaustrojowe. 1500 cykli rocznie. Dane szacunkowe własne <b>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</b> Brak aktywnego leczenia, zmiana stylu życia a w tym nawyków dietetycznych, psychoterapia. Nie potrafię ocenić proporcji między poszczególnymi typami interwencji. W przypadku stosowania się pacjenta do zaleceń są one skuteczne i nie potrzebne są interwencje farmakologiczne.”
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>	„Refundowane gonadotropiny wyprą ich nierefundowane odpowiedniki”	„ <b>PCOS:</b> Brak aktywnego leczenia Zmiana stylu życia i nawyków dietetycznych Ograniczenie liczby cykli indukcji jajczkowania z użyciem cytrynianu klomifenu. Leczenie operacyjne PCOS <b>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</b> Brak aktywnego leczenia Zmiany stylu życia i nawyków dietetycznych”
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	„W programie IVF w zespole PCOs najtańsze są refundowane gonadotropiny rekombinowane lub czyste FSH. Inne łączone gonadotropiny są nieco droższe. Najdroższe jest łączenie oddzielnych preparatów FSH i LH.”	„ <b>PCOS:</b> Zmiana stylu życia i nawyków dietetycznych Indukcja jajczkowania cytrynianem klomifenu <b>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</b> Zmiany stylu życia i nawyków dietetycznych”
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</b>	„Nie prowadzono bezpośrednich porównań”	„ <b>PCOS:</b> Zapłodnienie pozaustrojowe w dalszej kolejności indukcja jajczkowania gonadotropinami lub leczenie operacyjne po postacią elektrokauteryzacji jajników. <b>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</b> Indukcja jajczkowania gonadotropinami posiadającymi aktywność FSH i LH.”
<b>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b>	„Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu oraz Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego rekomendują zastosowanie mieszanych gonadotropin między innymi w hipogonadyzmie hipogonadotropowym.”	„ <b>PCOS:</b> Zmiana stylu życia i nawyków żywieniowych. Cytrynian klomifenu. Indukcja jajczkowania gonadotropinami, u kobiet opornych na cytrynian klomifenu. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie gonadotropinami leczenie operacyjne lub zapłodnienie pozaustrojowe. Mimo, że zapłodnienie pozaustrojowe wydaje się interwencją najbardziej efektywną w tej grupie pacjentek, to efektywność kosztowa oraz ryzyko powikłań skłaniają do takich a nie innych rekomendacji. <b>Hipogonadyzm hipogonadotropowy:</b> Zmiana stylu życia i nawyków żywieniowych. Indukcja jajczkowania gonadotropinami posiadającymi aktywność FSH i LH.”

## 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg Agencji
<b>BRAK OWULACJI</b>		
<b>Folitropina alfa</b>	Finansowane w Polsce ze środków publicznych w zaburzeniach owulacji gr. II wg WHO są: folitropina alfa, folitropina beta, urofolitropina, metformina (tyko u kobiet z PCOS), laparoskopowa operacja jajników (prawdopodobnie). „W Polsce cytrynian klomifenu nie jest finansowany ze środków publicznych w opisywanym wskazaniu. W pełni refundowanymi opcjami terapeutycznymi alternatywnymi dla HMG pozostają więc gonadotropiny i laparoskopowa operacja jajników. Jako zasadne uznano wskazanie, iż najbardziej właściwą alternatywą dla HMG będzie farmakoterapia, czyli gonadotropiny (folitropina alfa, folitropina beta oraz urofolitropina).”	wybór zasadny
<b>Folitropina beta</b>		wybór zasadny
<b>Urofolitropina</b>		wybór zasadny
<b>HIPOGONADYZM HIPOGONADOTROPOWY</b>		
<b>Folitropina alfa w skojarzeniu z LH</b>	„W przypadku chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (I grupa zaburzeń owulacji wg WHO) zalecanym postępowaniem terapeutycznym jest stosowanie folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa. Tylko jedna z tych substancji jest w Polsce finansowana ze środków publicznych (terapia jest więc częściowo refundowana), jednak z powodu braku innych w pełni refundowanych opcji terapeutycznych uznano za zasadne wskazanie jako komparatora dla HMG folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa.”	wybór zasadny

**Komentarz Agencji:**

Biorąc pod uwagę argumenty przedstawione w AKL wnioskodawcy oraz uzyskane opinie eksperckie i wytyczne postępowania klinicznego przedstawione w Rozdz. 3.1.1., zaproponowane technologie uznano za właściwe komparatory dla menotropiny we wnioskowanych wskazaniach. Nie zidentyfikowano innych, poza wymienionymi, substancji wskazanych do stosowania i refundowanych w rozpoznaniach: brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w hipogonadyzmie hipogonadotropowym.

## 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie opracowań wtórnych dotyczących ocenianego problemu decyzyjnego (opis strategii wyszukiwania – patrz Rozdz. 3.3.1.1.). Do przeglądu włączono wszystkie opracowania opublikowane przed 27.11.2014 r., tj. dniem przeprowadzenia wyszukiwania.

Jedynym zidentyfikowanym badaniem, spełniającym kryteria włączenia do przeglądu opracowań wtórnych była publikacja Nugent 2000. Jest to przegląd systematyczny poświęcony stymulacji owulacji za pomocą terapii gonadotropinami, w tym terapii menotropiną, wśród pacjentek z PCOS zamierzających zająć w ciążę.

Nie odnaleziono natomiast opracowań wtórnych dotyczących pozostałej części wnioskowanej populacji tj. pacjentek z brakiem owulacji o innej etiologii niż PCOS oraz pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną preparatu Menopur we wnioskowanych wskazaniach

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Nugent 2000</b> <u>Źródło finansowania:</u> Yorkshire Regional Health Authority	<b>Cel:</b> Określenie skuteczności gonadotropin uzyskiwanych z moczu jako substancji stosowanych w stymulacji owulacji wśród kobiet z PCOS. W szczególności oceniano efektywność: różnych	<b>Populacja:</b> pary z pierwotną lub wtórną niepłodnością związaną z PCOS, po nieskutecznej stymulacji owulacji lub braku zapłodnienia po leczeniu antyestrogenowym (oporne na leczenie klomifenem); <b>Interwencja:</b> 1) FSH vs hMG (z lub bez towarzyszącego podania GnRH-a); 2) gonadotropiny (FSH lub hMG) w	<b>Włączone badania:</b> 14 RCT (w tym 12 RCT uwzględniających HMG); <b>Wyniki:</b> stwierdzono niższą częstość występowania OHSS wśród kobiet poddawanych terapii FSH w porównaniu do hMG w cyklach stymulacji bez skojarzenia z GnRH-a (OR: 0,20; 95%CI 0,08 – 0,46) oraz wyższy wskaźnik nadmiernej stymulacji, gdy gonadotropiny podaje się w skojarzeniu z

	preparatów gonadotropin; stymulacji skojarzeniem gonadotropin z GnRH-a oraz różnych metod podania gonadotropin; <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa; <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> brak danych; włączone badania z okresu 1985 – 1993;	skojarzeniu z GnRH-a vs gonadotropina w monoterapii; 3) Różne schematy dawkowania gonadotropin (FSH lub hMG) – pulsacyjne podskórne vs domięśniowe; podanie domięśniowe w wybrane dni vs codzienne; dawki narastające vs standardowy protokół podania; <b>Punkty końcowe:</b> wskaźnik ciąży, wskaźnik owulacji, wskaźnik poronień, wskaźnik ciąży mnogich, wskaźnik nadmiernej stymulacji; wskaźnik występowania OHSS; <b>Metodyka:</b> <b>przeszukiwane bazy:</b> zasoby <i>Subfertility Group</i> (w tym: <i>Group's Specialised Register of Controlled Trials</i> ); wyszukiwanie dodatkowe w bazie MEDLINE; <b>słowa kluczowe:</b> <i>polycystic-ovary-syndrome, PCO, reproduction techniques,menotrophin, gonadotropin, FSH, hMG</i> ; <b>kryteria wykluczenia:</b> brak danych; <b>język:</b> angielski	GnRH (OR: 3,15; 95%CI: 1,48 – 6,70); <b>Wnioski:</b> Z powodu niejednorodnych porównań, małych liczebności badanych prób oraz niskiej ogólnej jakości metodologicznej, wszystkie wnioski z przeglądu uznano za niepewne i wymagające potwierdzenia w dalszych RCT. W żadnym z dostępnych porównań nie stwierdzono zwiększonego wskaźnika uzyskanych ciąży (prawdopodobnie ze względu na małą moc statystyczną). Mimo teoretycznie wyższych korzyści ze stosowania FSH ekstrahowanego z moczu, nie stwierdzono poprawy w obserwowanym wskaźniku do uzyskiwanych ciąży w porównaniu do tradycyjnej, tańszej HMG. Wykazano jedynie niższą u-FSH w redukcji ryzyka wystąpienia OHSS w cyklach bez skojarzenia z GnRH-a. Niemożliwe jest przedstawienie jakichkolwiek wniosków względem wskaźnika poronień oraz ciąży mnogich.
--	--	---	---

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

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna przedłożona przez Wnioskodawcę oparta została o dane pochodzące z odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego publikacji, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia. Wymieniony przegląd systematyczny przeprowadzono dwuetapowo:

- Wyszukiwanie wtórnych dowodów naukowych w postaci przeglądów systematycznych lub metaanaliz, związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania menotropiny;
- Wyszukiwanie pierwotnych dowodów naukowych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania menotropiny w porównaniu bezpośrednim z wybranymi komparatorami.

Identyfikacja dowodów wtórnych oraz prób klinicznych dostarczających informacji na temat wnioskowanej technologii została oparta na przeszukaniu następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library (na drugim etapie wyszukiwania zasoby ograniczono do bazy CENTRAL). Na potrzeby obydwu ww. etapów identyfikacji dowodów naukowych korzystano z tej samej strategii wyszukiwania, posługując się jedynie odrębnymi kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu dla każdej z kategorii poszukiwanych dowodów (odpowiednio badania wtórne i pierwotne). Zakres wyszukiwania ustalono w sposób, umożliwiający dodatkową identyfikację badań obserwacyjnych, na podstawie których została oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Jako datę przeprowadzenia przeglądu w ramach AKL wnioskodawcy podano 27.11.2014 r.

Ponadto, w celu odnalezienia innych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych przeszukano bazę CRD. Przeszukano także rejestr badań klinicznych *National Institutes of Health* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Dodatkowo poszerzono zakres wyszukiwania o dowody dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii menotropiną, przeszukując zasoby urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. URPL, EMA oraz FDA. Identyfikacja dowodów naukowych przebiegała również w oparciu o referencje publikacji włączonych po selekcji abstraktów.

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

W AKL wnioskodawcy nie opisano liczby analityków biorących udział w poszczególnych etapach wyszukiwania. Stwierdzono jedynie, że podczas selekcji tytułów i abstraktów współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, a na etapie pełnych tekstów – 1. Nie opisano, w jaki sposób osiągnięto konsensus w kwestii zaistniałych niezgodności w toku selekcji badań.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 05.02.2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo menotropiny we wnioskowanej populacji w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia 24 listopada 2014 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu aktualizującym nie zidentyfikowano żadnej dodatkowej publikacji, która spełnia kryteria włączenia do analizy, zarówno w ramach przeglądu badań wtórnych, jak i pierwotnych.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Kobiety z brakiem owulacji (w tym także z zespołem policystycznych jajników), u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu lub kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (znaczny niedobór LH, FSH).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. niepłodni mężczyźni, kobiety leczone w ramach technik rozrodu wspomaganego (in vitro).	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
<b>Interwencja</b>	Menotropina, Menopur (LH + FSH; ludzka gonadotropina menopauzalna – HMG) podawana w formie wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych; ustalenie jednolitego dawkowania nie jest możliwe – dawkę należy ustalać indywidualnie; technologia może być podawana sama lub w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą GnRH; po podaniu leku i pojawieniu się pęcherzyka Graafa podaje się HCG (zgodnie z ChPL Menopur).	Inna niż wnioskowana.	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
<b>Komparatory</b>	rFSH $\alpha$ , rFSH $\beta$ lub urofolitropina – w populacji kobiet z brakiem owulacji (w tym także z zespołem policystycznych jajników), u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu:  rFSH $\alpha$ +LH – w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (znaczny niedobór LH, FSH):	Inny niż w kryteriach włączenia.	Komparatory zdefiniowane prawidłowo. Uwzględniono wszystkie refundowane technologie lekowe, które są wymieniane w wytycznych klinicznych jako opcja terapeutyczna we wnioskowanych wskazaniach.
<b>Punkty końcowe</b>	Nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.	Nieistotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa (np. farmakokinetyka).	-
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne z grupą kontrolną (eksperymentalne, obserwacyjne), przeprowadzone na więcej niż 10 chorych w każdej z grup, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania wtórne, opisy przypadków, serie przypadków, badania jednoramienne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje konferencyjne.	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo.



### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie dwa badania kliniczne z randomizacją, w tym jedno dla wskazania brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po leczeniu CC (**Platteau 2006** wraz z retrospektywną analizą podgrup dostępną w publikacji Arce 2011), gdzie porównaniu poddano HMG vs rFSH- $\alpha$  oraz jedno dla wskazania hipogonadyzm hipogonadotropowy (**Carone 2012**), które obejmowało porównanie HMG vs rFSH- $\alpha$  w skojarzeniu z LH.

W trakcie przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano dowodów naukowych pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej menotropiny stosowanej we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównania bezpośrednie

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Platteau 2006</b>  <b>Źródło finansowania:</b>  Ferring Pharmaceuticals A/S</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak (komputerowo wygenerowana lista randomizacji 1:1);  <b>Zaślepienie:</b> Nie (zaślepienie dotyczy tylko osób oceniających i analizujących wyn ki)  <b>Skala Jadad:</b> 3/5 pkt  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA  <b>Wieloośrodkowe,</b> 29 ośrodków w 4 krajach;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis;  <b>Okres leczenia:</b> 1 cykl owulacyjny + obserwacja ciąży do momentu porodu; okres badania: 13 miesięcy (maj 2003 – czerwiec 2004);  <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority</i> (dla pierwszorzędowego punktu końcowego; <i>superiority</i> (dla drugorzędowych punktów końcowych);</p>	<p>- wysokooczyszczona menotropina ekstrahowana z moczu (<b>HP-HMG</b>);  vs  - rekombinowana folitropina alfa (<b>rFSH<math>\alpha</math></b>);  Obydwie substancje podawano w tym samym schemacie leczenia, tj. w dawce początkowej 75 IU/dobę, kontynuowanej przez 7 dni; modyfikacja dawki po każdym kolejnych 7 dniach zależna od indywidualnej odpowiedzi pacjentki na leczenie przy maksymalnej możliwej dawce 225 IU i maksymalnym czasie leczenia 6 tygodni.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w wieku 18-39 lat w dobrym stanie zdrowia fizycznego i psychicznego, u których nie uzyskano owulacji lub zapłodnienia po leczeniu CC w dawkach &lt;100 mg/d przez 5 dni lub nie doszło do zapłodnienia w trakcie 3 cykli stymulacji owulacji za pomocą CC;</li> <li>II grupa niepłodności wg WHO z chronicznym brakiem owulacji (amenorrhoea, oligomenorrhoea lub cykle nieowulacyjne zdiagnozowane na podstawie poziomu progesteronu wśród kobiet z cyklami długości 21-35 dni);</li> <li>niepłodność w ciągu <math>\geq 1</math> roku przed randomizacją;</li> <li>BMI 19-35 kg/m<sup>2</sup> w momencie randomizacji;</li> <li>co najmniej raz w ciągu trzech lat przed badaniem kwalifikującym udokumentowana drożność jajowodów;</li> <li>poziom FSH we wczesnej fazie folikularnej: 1-12 IU/l oraz poziom prolaktyny i testosteronu całkowitego na poziomie nie sugerującym hiperprolaktynemii lub guzów wydzielających androgeny;</li> <li>nasienie partnera wykazujące odpowiednie parametry do wykonania IUI lub nasienie od dawcy;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 12 nieskutecznych cykli indukujących owulację w wywiadzie;</li> <li>torbiele jajników o średnicy co najmniej 15 mm utrzymujące się dłużej niż 1 cykl lub torbiel endometrialna w badaniu USG;</li> <li>istotna uogólniona choroba, zaburzenia endokrynologiczne lub metaboliczne (przysadka mózgowa, tarczyca, nadnercza, trzustka, wątroba lub nerki);</li> <li>stosowanie niezarejestrowanego w protokole leku w czasie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu i jednoczesne stosowanie leku, który może zakłócać ocenę interwencji badanej (inna niż badana terapia hormonalna, z wyjątkiem leków na tarczycę, przeciwpsychotycznych, przeciwlękowych, nasennych, uspokajających czy potrzeby ciągłego korzystania z inhibitorów prostaglandyn);</li> <li>przyjmowanie cytrynianu klomifenu, metforminy, gonadotropin lub analogów GnRH w czasie 1 miesiąca przed randomizacją;</li> <li>ciąża, laktacja lub przeciwwskazania do zajścia w ciążę;</li> <li>nadużywanie alkoholu lub narkotyków (w trakcie selekcji chorych</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>współczynnik owulacji po jednym cyklu stymulacji;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>współczynnik ciąży;</li> <li>parametry kliniczne związane z indukcją owulacji;</li> <li>ocena noworodka;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

## Brak owulacji oraz hipogonadyzm hipogonadotropowy

			<p>lub w ciągu poprzednich 12 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia (wyjątek: chemioterapia w ciąży) lub radioterapia w wywiadzie;</li> <li>• niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych;</li> <li>• nowotwory jajników, piersi, nadnerczy, przysadki lub podwzgórza;</li> <li>• wady rozwojowe narządów rodnych uniemożliwiające zajście w ciążę;</li> <li>• nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanych leków.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji (ITT/PP/analiza bezpieczeństwa):</b>  N = 184/153/184  n=91/70/92 (HP-HMG)  n=93/83/92 (rFSH)</p>	
<p><b>Carone 2012</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> Tak (komputerowo wygenerowana lista randomizacji 1:1);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> Nie</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 pkt</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p>Jeden ośrodek we Włoszech;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 3 cykle terapii</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i></p>	<p>- wysoko oczyszczona menotropina ekstrahowana z moczu (<b>HP-HMG</b>) w dawce 150 IU/d (jako 150 IU FSH + 150 IU LH);</p> <p>vs</p> <p>- rekombinowana folitropina <math>\alpha</math> (<b>rFSH<math>\alpha</math></b>) w dawce 150 IU/dobę + 75 IU/dobę (<b>LH</b>);</p> <p>Pacjentki otrzymywały leczenie gonadotropinami przez maksymalnie 16 tygodni (maksymalnie 3 cykle leczenia).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b>  Wszystkie pacjentki z rozpoznaniem hipogonadyzmu hipogonadotropowego, które w czasie naboru do badania zgłosiły się do ośrodka (kryteria rozpoznania HH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• negatywny wynik testu prowokacyjnego progesteronem w fazie lutealnej;</li> <li>• LH &lt;1,2 IU/l;</li> <li>• FSH &lt;5 IU/l;</li> <li>• USG transwaginalne, wykazujące linijne echo środkowe;</li> <li>• brak nowotworu jajnika lub cysty;</li> <li>• <math>\leq 13</math> pęcherzyków (ze średnicą <math>\leq 10</math>mm) na największym przekroju każdego jajnika;</li> <li>• indeks gęstości kości od 18,4 do 31,4;</li> <li>• brak choroby ogólnoustrojowej;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji (ITT):</b>  N = 35  n= 17 (r-hFSH+LH)  n= 18 (HP-HMG)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u>  indukcja owulacji, oceniana pod względem rozwoju pęcherzyków;</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom estradiolu na pęcherzyk w środku cyklu,</li> <li>• liczba pęcherzyków w środku cyklu miesięczkowego,</li> <li>• grubość endometrium,</li> <li>• współczynnik ciąży;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Tabela 14 Definicje punktów końcowych, ocenianych w próbach klinicznych włączonych do AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Platteau 2006	Carone 2006
<b>Współczynnik owulacji</b>	<p>Współczynnik owulacji definiowany jako stężenie progesteronu w osoczu w połowie fazy lutealnej równe co najmniej 25 nmol/l (7,9 ng/ml). Pomiar progesteronu wykonywano w centralnym laboratorium za pomocą immunologicznego testu wykorzystującego technologię chemiluminometryczną. Protokół dopuszczał także liczenie chorych z klinicznie potwierdzoną ciążą, jako chore z owulacją – w przypadku braku próbki progesteronu w połowie fazy lutealnej, jednakże nie zaobserwowano takich przypadków w niniejszym badaniu.</p> <p><u>Chore z brakiem informacji o wystąpieniu owulacji liczone jako chore, u których nie wystąpiła owulacja.</u></p>	<p>Współczynnik owulacji oceniany na podstawie rozwoju pęcherzyka, przy jednoczesnym spełnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> pęcherzyk o średnicy wynoszącej <math>\geq 17</math> mm</li> <li>• przedowulacyjne stężenie estradiolu <math>\geq 400</math> pmol/l;</li> <li>• stężenie progesteronu w połowie fazy lutealnej <math>\geq 25</math> nmol/l.</li> </ul>
<b>Współczynnik ciąży</b>	<p>Klinicznie potwierdzoną ciążę diagnozowano jako co najmniej jeden wewnątrzmaciczny pęcherzyk ciążowy z biciem serca płodu po 7 (SD=2) i 12 (SD=2) tygodniach po podaniu HCG.</p>	brak danych
<b>Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji</b>	<p>W badaniu oceniono następujące parametry kliniczne, związane z indukcją owulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grubość endometrium w 5. i 10. dniu cyklu (podczas miesiączki powinna wynosić 2 – 4 mm, a między 6. i 14. dniem cyklu 5 – 7 mm);</li> <li>• liczbę pęcherzyków jajnikowych (celem leczenia jest uzyskanie 1 – 3 dojrzałych pęcherzyków o średnicy 18 – 20 mm);</li> <li>• stężenie hormonów:</li> <li>• estradiolu w dniu podania HCG lub w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu (zakres normy w czasie jajczkowania: 477 – 1 358 pmol/l);</li> <li>• progesteronu w połowie fazy lutealnej (zakres normy w fazie lutealnej: 15,9 – 63,6 nmol/l)</li> </ul>	<p>W publikacji Platteau 2006 oceniano następujące parametry kliniczne, związane z indukcją owulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grubość endometrium w momencie zastosowania HCG (podczas późnej fazy wzrostowej/fazy przedowulacyjnej powinna wynosić do 11 mm);</li> <li>• liczbę pęcherzyków jajnikowych w zależności od ich średnicy pod koniec stymulacji;</li> <li>• stężenie hormonów (estradiolu, FSH i LH) przed zastosowaniem HCG (zakres normy w czasie jajczkowania dla estradiolu został podany powyżej, dla FSH w czasie owulacji wynosi 2,3 – 21 j.m./l, a dla LH 25 – 57 j.m./l).</li> </ul> <p>Dodatkowo w publikacji Arce 2011 oceniono stężenie LH przed zastosowaniem HCG u chorych, u których wystąpiła owulacja po zakończeniu stymulacji.</p>

Źródło: Carone 2012, Platteau 2006, Arce 2011, AKL wnioskodawcy

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

#### Badanie Platteau 2006

Próba kliniczna Platteau 2006 obejmująca pacjentki z niepłodnością typu II wg WHO, to randomizowane, otwarte, międzynarodowe badanie kliniczne, w którym zaślepieniu podlegały jedynie osoby oceniające i analizujące wyniki. Randomizacja do grup nastąpiła przez generowaną komputerowo listę. Bezpośrednie porównanie HP-HMG z rFSH $\alpha$  przebiegało w układzie grup równoległych, w proporcji pacjentów 1:1. W publikacji przedstawiono kompleksowy opis utraty pacjentek z badania na każdym etapie, wraz z podaniem przyczyny. W związku z powyższym próba Platteau 2006 została oceniona na 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia, jednak należy zaznaczyć, że brak zaślepienia nie stanowi w tym przypadku znacznego ograniczenia jakości metodologicznej próby. Badane grupy są zbilansowane pod względem liczebności poszczególnych ramion, a całkowita liczba badanych pacjentek to 184. W badaniu testowano, czy menotropina nie jest mniej skuteczna od rekombinowanej folitropiny alfa w zakresie współczynnika owulacji (hipoteza *non-inferiority*) oraz nadrzędność menotropiny w zakresie pozostałych punktów końcowych (hipoteza *superiority*). W badaniu przedstawiono wyniki uzyskane po 1 cyklu stymulacji owulacji.

#### Badanie Carone 2012

Drugie z badań, dotyczące populacji pacjentek ze zdiagnozowanym hipogonadyzmem hipogonadotropowym (Carone 2012) jest również randomizowanym, otwartym, jednośrodkowym badaniem klinicznym. Randomizacja do grup nastąpiła przez generowaną komputerowo listę. Bezpośrednie porównanie HP-HMG z rFSH $\alpha$  skojarzonym z LH przebiegało w układzie grup równoległych, w proporcji pacjentów 1:1. W publikacji przedstawiono kompleksowy opis utraty pacjentek z badania na każdym etapie, wraz z podaniem przyczyny. W związku z powyższym próba Carone 2012 została oceniona podobnie jak poprzednie badanie na 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Przedmiotowa próba kliniczna charakteryzuje się niewielką populacją 35 pacjentek z HH. W badaniu testowano nadrzędność HP-HMG nad

komparatorem pod względem współczynnika indukcji owulacji. Próba Carone 2012 obejmuje obserwacją 3 kolejne cykle leczenia.

Nie zidentyfikowano dowodów naukowych, dostarczających wyniki efektywności klinicznej dla porównania menotropiny z pozostałymi spośród zdefiniowanych komparatorów, tj. folitropiny beta oraz urofolitropiny w rozpoznaniu brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.

### **Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczące włączonych do analizy badań:**

„Dane dotyczące populacji chorych z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC:

- grupy chorych uwzględnione w badaniu Platteau 2006 są w dużej mierze porównywalne, jednak podczas randomizacji nie udało się uzyskać równowagi między grupami pod względem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz odsetka chorych, u których nie udało się wcześniej wywołać owulacji za pomocą CC;
- chore uczestniczące w badaniu leczone były tylko przez jeden cykl owulacyjny, analiza wielu cykli leczenia pozwoliłaby na szerszą ocenę skuteczności;
- wyniki przedstawione dla populacji ITT mogą być obciążone błędem, ponieważ odnotowywano rozbieżności z protokołem badania, m. in. nieprawidłowe dostosowanie dawki, podanie HCG pomimo nie spełniania kryteriów podania.

Dane dotyczące populacji chorych z HH:

- w badaniu Carone 2012 odnotowano niespójności w publikacji, które obniżają jakość danych z tej publikacji, np.: dane dla współczynnika owulacji podane są dla niewłaściwej liczby chorych w grupie, tj. dla 17 chorych przyjmujących HP-HMG i 18 chorych otrzymujących rFSHa+rLHa, podczas gdy do grupy HP-HMG zakwalifikowano 18 chorych, a do grupy rFSHa+rLHa – 17 chorych; kolejny przykład dotyczy danych o klinicznie potwierdzonych ciążach, gdzie po 2 ciąży w obydwu grupach prawdopodobnie wystąpiły u chorych, u których wystąpiła owulacja, niespełniająca wszystkich trzech parametrów, charakteryzujących zdefiniowany a priori pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli współczynnik owulacji – nie zostało to jednak wyjaśnione w publikacji; podczas analizy średniej liczby pęcherzyków widoczna jest kolejna niespójność – średnia liczba pęcherzyków jest mniejsza niż średnia liczba pęcherzyków  $\geq 17 \text{ mm}$  i nie jest możliwe wyjaśnienie, w którym miejscu został popełniony błąd;
- dawkowanie opisane w publikacji badania Carone 2012 nie jest jasno opisane, brak informacji o dostosowaniu dawki względem reakcji chorej na leczenie oraz o modyfikacji dawki w kolejnych cyklach leczenia; nie ma więc pewności co do zgodności dawkowania z ChPL Menopur<sup>®</sup>;
- w niniejszej analizie uwzględniano tylko dane uzyskane po 1. cyklu leczenia ponieważ w publikacji nie było informacji o dostosowaniu dawki w kolejnych cyklach leczenia.”

### **Ograniczenia dotyczące włączonych do analizy badań wskazane przez Agencję**

Niski wskaźnik rozpowszechnienia HH w populacji sprawia, że dobór liczebności próby do badania Carone 2012 nie został przeprowadzony z uwzględnieniem obliczeń dotyczących mocy statystycznej – do próby włączano wszystkie pacjentki, które zgłosiły się do kliniki w trakcie prowadzonej rekrutacji. Fakt ten ogranicza wiarygodność wyników badania.

Ponadto, wyniki z eksperymentu Carone 2012 zostały przedstawione wyłącznie dla pierwszego cyklu stymulacji owulacji ze względu na fakt, że w drugim i trzecim cyklu leczenia nie zastosowano modyfikacji dawki (stała dawka 150IU/d we wszystkich 3 cyklach), co wg autorów AKL wnioskodawcy jest niezgodne z ChPL produktu leczniczego Menopur. Niemniej jednak w badaniu założono, że dalsza kontynuacja terapii jest uzależniona od faktu uzyskania ciąży (którą można uznać za ostateczny cel terapeutyczny), a nie owulacji, która w analizowanych wskazaniach jest główną miarą skuteczności terapii. Wg ChPL Menopur, „jeśli u pacjentki nie stwierdza się odpowiedniej reakcji po 4 tygodniach leczenia, to ten cykl leczenia należy przerwać, a nowy cykl leczenia należy rozpocząć od dawki początkowej większej niż zastosowana w przerwanym”. Zapis dotyczący braku „odpowiedniej reakcji” jest nieprecyzyjny i może być mylący. W zależności od podejścia, za pożądaną reakcję można uznać zarówno uzyskanie owulacji jak i ciążę. W przedmiotowym badaniu mogła zatem zajść sytuacja, w której przy pozytywnej reakcji jajników (czyli „odpowiedniej reakcji”) w 1. cyklu leczenia nie uzyskano ciąży. Sugeruje to, że podawana dawka 150 IU/d nie musi zostać zmodyfikowana, a więc projekt badania nie stoi w sprzeczności z zapisami ChPL Menopur. W związku z powyższym, dla przedstawienia możliwie najbardziej kompleksowych informacji dotyczących

efektywności klinicznej menotropiny, Agencja uznała za zasadne przedstawienie wyników również dla kolejnych dwóch cykli leczenia.

Ponadto, w AKL wnioskodawcy brak jest odniesienia do charakterystyki populacji docelowej zdefiniowanej we wniosku refundacyjnym, w części dotyczącej poziomu AMH w surowicy krwi pacjentek, kwalifikujących się do leczenia produktem Menopur. Podczas gdy kryteria włączenia do uwzględnionych w przeglądzie prób klinicznych zawierają ograniczenie względem poziomu FSH mieszczące się w zdefiniowanym we wniosku poziomie (<15 mIU/ml), tak brak jest informacji o poziomie hormonu anty-Mullerowskiego (>0,7 ng/ml). Brak jest źródeł, pozwalających na uzyskanie danych, związanych ze skutecznością menotropiny w subpopulacji pacjentek spełniających powyżej kryterium.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa i ilościowa w AKL wnioskodawcy była przejrzysta i kompletna. Wyniki włączonych do analizy badań zaprezentowano w postaci opisowej oraz tabelarycznej. W przypadku analizy punktów końcowych o cechach dychotomicznych w analizie efektywności klinicznej menotropiny przedstawiano iloraz szans (OR) oraz prezentowano ich wartość w postaci parametru bezwzględnej różnicy ryzyka (RD), a także gdy stwierdzono istotność statystyczną – także NNT/NNH. W przypadku braku zdarzeń w jednej z badanych grup obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR). Ciągłe punkty końcowe przedstawiano w postaci średniej różnicy (MD). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej  $\leq 0,05$ . Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (ITT), natomiast część wyników przedstawiona była dla populacji leczonej zgodnie z protokołem leczenia (PP).

Wszelkie oszacowania przedstawione w AKL wnioskodawcy przeprowadzono za pomocą programów RevMan 5.2 oraz Excel 2013.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność substancji czynnej menotropina oceniano odrębnie dla każdego z wnioskowanych wskazań na podstawie dwóch prób klinicznych:

- **Platteau 2006** (oraz Arce 2011<sup>7</sup>) – bezpośrednie porównanie **HP-HMG vs rFSH $\alpha$**  we wskazaniu stymulacja owulacji kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi na leczenie cytrynianem kłomifenu;
- **Carone 2012** – bezpośrednie porównanie **HP-HMG vs rFSH $\alpha$  + LH $\alpha$**  we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

W obydwu badaniach jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto współczynnik owulacji. W próbie Platteau 2006 testowano hipotezę *non-inferiority*, natomiast w Carone 2012 – *superiority*.

Nie odnaleziono dowodów naukowych, porównujących HP-HMG z pozostałymi ze zdefiniowanych komparatorów.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Skuteczność stosowania menotropiny w populacji kobiet z brakiem owulacji, u których nie uzyskano pozytywnej reakcji po leczeniu cytrynianem kłomifenu

**Tabela 15 Wyniki analizy skuteczności klinicznej menotropiny (HP-HMG) względem folitropiny alfa (rFSH $\alpha$ ) dla zmiennych o charakterze dyskretnym (Platteau 2006)**

Punkt końcowy		HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS/ NNT
		n (%)	N	n (%)	N			
Współczynnik owulacji	ITT	76 (83,5)	91	79 (84,9)	93	0,90 (0,41; 1,99)	-0,01 (-0,12; 0,09)	NIE
	PP	60 (85,7)	70	71 (85,5)	83	1,01 (0,41; 2,51)	0,002 (-0,11; 0,11)	NIE

<sup>7</sup> Arce 2011 to publikacja zawierająca retrospektywną analizę wyników próby klinicznej Platteau 2006

Punkt końcowy	HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS/ NNT
	n (%)	N	n (%)	N			
Klinicznie potwierdzona ciąża (7 $\pm$ 2 tyg. po podaniu HCG)	14 (15,4)	91	17 (18,3)	93	0,81 (0,37; 1,76)	-0,03 (-0,14; 0,08)	NIE
Klinicznie potwierdzona ciąża (12 $\pm$ 2 tyg. po podaniu HCG)	13 (14,3)	91	16 (17,2)	93	0,80 (0,36; 1,78)	-0,03 (-0,13; 0,08)	NIE
Ciąża jedнопłodowa (12 $\pm$ 2 tyg. po podaniu HCG)	13 (14,3)	91	14 (15,1)	93	0,94 (0,42; 2,13)	-0,01 (-0,11; 0,09)	NIE
Pojedynczy pęcherzyk o średnicy $\geq$ 17 mm i brak pęcherzyków o średnicy 15-16 mm	58 (63,7)	91	51 (54,8)	93	1,45 (0,80; 2,61)	0,09 (-0,05; 0,23)	NIE
Co najmniej 2 pęcherzyki o średnicy $\geq$ 15 mm	27 (29,7)	91	40 (43,0)	93	0,56 (0,30; 1,03)	-0,13 (-0,27; 0,004)	NIE
Spełnione kryteria włączenia do zastosowania HCG	83 (91,2)	91	82 (88,2)	93	1,39 (0,53; 3,64)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE
Chore, u których zastosowano HCG	82 (90,1)	91	84 (90,3)	93	0,98 (0,37; 2,58)	-0,002 (-0,09; 0,08)	NIE
Żywe urodzenia (liczba ciąż)	13 (14,3)	91	16 (17,2)	93	0,80 (0,36; 1,78)	-0,03 (-0,13; 0,08)	NIE
Żywe urodzenia z ciąży jedнопłodowej (liczba ciąż)	13 (14,3)	91	14 (15,1)	93	0,94 (0,42; 2,13)	-0,01 (-0,11; 0,09)	NIE
Żywe urodzenia z ciąży wielopłodowej (liczba ciąż)	0 (0,0)	91	2 (2,2)	93	0,14 (0,01; 2,20)	-0,02 (-0,06; 0,01)	NIE
Przedwczesne urodzenia (liczba noworodków)	0 (0,0)	13	5 (27,8) <sup>8</sup>	18	<b>0,14</b> <b>(0,02; 0,92)</b>	<b>-0,28</b> <b>(-0,50; -0,05)</b>	<b>TAK/</b> <b>4</b> <b>(2; 20)</b>
Noworodki przebywające na oddziale intensywnej terapii (liczba noworodków)	1 (7,7)	13	3 (18,8)	18	0,42 (0,04; 4,53)	-0,09 (-0,31; 0,14)	NIE

Powyżej zaprezentowane dane świadczą o braku znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – współczynnika owulacji, wykazując tym samym zbliżoną szansę wystąpienia owulacji w grupie HP-HMG i rFSH $\alpha$ .

Brak istotnych różnic wykazano również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w tym szansy wystąpienia ciąży potwierdzonej klinicznie (po 7 lub po 12 tygodniach), ciąży jedнопłodowej, uzyskania jednego pęcherzyka o średnicy  $\geq$ 17 mm i brak pęcherzyków o średnicy 15-16 mm, uzyskania co najmniej 2 pęcherzyków o średnicy  $\geq$  15 mm, szansy spełnienia kryteriów włączenia do zastosowania HCG, szansy wystąpienia żywego urodzenia ogółem, urodzenia z ciąży jedнопłodowej, urodzenia z ciąży wielopłodowej oraz szansy pobytu noworodka na OIT.

Stwierdzono natomiast jedną istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w postaci niższego ilorazu szans przedwczesnego porodu w grupie badanej. Kobiety poddawane terapii HP-HMG mają wg próby Platteau 2006 86% niższą szansę osiągnięcia tego punktu końcowego (OR: 0,14; (95%CI: 0,02; 0,92)).

<sup>8</sup> Spowodowane głównie ciążami dwupłodowymi

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej menotropiny (HP-HMG) względem folitropiny alfa (rFSH $\alpha$ ) dla zmiennych o charakterze ciągłym (Platteau 2006, Arce 2011)

Punkt końcowy		HP-HMG		rFSH $\alpha$		MD (95% CI)	IS
		średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Grubość endometrium w momencie zastosowania HCG [mm]		9,6 (2,10)	91	9,1 (2,10)	93	0,50 (-0,11; 1,11)	NIE
Liczba pęcherzyków pod koniec stymulacji	o średnicy < 10 mm (pęcherzyki małe)	17,3 (b/d)*	91	13,0 (b/d)*	93	b/d	NIE***
	o średnicy < 12 mm (pęcherzyki małe)	18,1 (17,17)	91	14,2 (13,40)	93	3,90 (-0,56; 8,36)	NIE
	o średnicy 12-16 mm (pęcherzyki średnie)	1,04 (2,38)	91	1,91 (3,28)	93	-0,90 (-1,73; -0,07)	TAK
	o średnicy 10-14 mm (pęcherzyki małe/średnie)	1,5 (b/d)*	91	2,5 (b/d)*	93	b/d	NIE; p=0,095 ***
	o średnicy 15-16 mm (pęcherzyki średnie)	0,3 (b/d)*	91	0,7 (b/d)*	93	b/d	TAK p<0,05***
	o średnicy $\geq$ 17 mm (pęcherzyki duże)	1,1 (0,67)	91	1,2 (0,68)	93	-0,10 (-0,30; 0,10)	NIE***
Stężenie estradiolu bezpośrednio przed zastosowaniem HCG [pmol/l]		1 319,0 (1 284,00)	91	1 508,0 (1 768,00)	93	-189,00 (-634,77; 256,77)	NIE
Stężenie FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG [j.m./l]		9,6 (2,10)	91	7,6 (2,60)	93	2,00 (1,32; 2,68)	TAK
Stężenie LH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG [j.m./l]		11,6 (10,90)	91	13,5 (15,70)	93	-1,90 (-5,80; 2,00)	NIE
Stężenie LH przed zastosowaniem HCG [j.m./l] u chorych, u których wystąpiła owulacja po zakończeniu stymulacji	Podgrupa chorych z brakiem żywych urodzeń (brak ciąży lub poronienie)	11,2 (9,91)	63 **	14,5 (17,80)	63 **	-3,30 (-8,33; 1,73)	NIE
	Podgrupa chorych z żywymi urodzeniami	9,5 (9,11)	13	9,4 (6,54)	16	0,10 (-5,80; 6,00)	NIE
Masa urodzeniowa noworodka		3 560,0 (680,00)	13	3 174,0 (754,00)	18	386 (-121,90; 893,90)	NIE

\*nie odczytywano danych z wykresu (odczyt może być obarczony błędem z powodu niskiej jakości wykresu);  
\*\*57 kobiet uczestniczyło w wizycie kontrolnej, kończącej okres stymulacji (obliczenia przeprowadzone dla N=57 nie zmieniają istotności statystycznej wyniku); \*\*\*dane z publikacji

Analiza danych pochodzących z publikacji Platteau 2006 oraz Arce 2011 dotycząca oceny pęcherzyków jajnikowych obserwowanych pod koniec stymulacji wykazała znamiennej statystycznie różnicę między interwencjami w liczbie średniej wielkości pęcherzyków wielkości 12-16 mm oraz 15-16 mm, uzyskanych z końcem stymulacji. Średnia różnica w liczbie uzyskanych pęcherzyków wielkości 12-16 mm u kobiet stymulowanych HP-HMG (MD) była niższa o 0,90 pęcherzyka niż w grupie kontrolnej (95% CI: -1,73; -0,07). Wg oszacowań autorów publikacji znamienność statystyczna na niekorzyść grupy badanej zachodzi także dla różnicy w liczbie pęcherzyków wielkości 15-16 mm (brak danych dotyczących odchylenia standardowego – brak możliwości oszacowania średniej różnicy dla parametru).

Z kolei na korzyść substancji badanej zidentyfikowano jedną znamiennej statystycznie różnicę. Podanie HP-HMG skutkowało w o 2 j.m/l (MD) wyższym stężeniem FSH bezpośrednio przed podaniem HCG (95%CI: 1,32; 2,68) w porównaniu do rFSH $\alpha$ .

W pozostałych z ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono różnic między interwencjami, wykazujących istotność statystyczną. Podobny profil skuteczności HP-HMG oraz rFSH $\alpha$  wykazano



względem grubości endometrium w momencie zastosowania HCG, liczby małych (<10mm i <12mm), małych/średnich (10-14mm) oraz dużych pęcherzyków ( $\geq 17$ mm), stężenia estradiolu i LH (ogółem oraz w rozbiciu na podgrupy względem żywych urodzeń) przed podaniem HCG. Rodzaj podawanych gonadotropin nie wpływał również na masę urodzeniową noworodków.

Skuteczność stosowania menotropiny w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

**Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności klinicznej menotropiny (HP-HMG) względem folitropiny alfa skojarzonej z hormonem luteinizującym (rFSH $\alpha$ +LH $\alpha$ ) dla zmiennych o charakterze dyskretnym w 1. cyklu leczenia (Carone 2012)**

Punkt końcowy	HP-HMG		rFSH $\alpha$ + LH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS/ NNH
	n (%)	N	n (%)	N			
Współczynnik owulacji	13 (72,2)	18*	13 (76,5)	17*	0,80 (0,17; 3,67)	-0,04 (-0,33; 0,25)	NIE
Współczynnik owulacji zakończonych ciążą	2 (11,1)	18	8 (47,1)	17	0,14 (0,02; 0,81)	-0,36 (-0,64; -0,08)	TAK 2 (1;12)
Klinicznie potwierdzona ciąża	4 (22,2)	18	10 (58,8)	17	0,20 (0,05; 0,87)	-0,37 (-0,67; -0,06)	TAK*** 2 (1;16)
Ciąże jedнопłodowe	3 (16,7)	18	8 (47,1)	17	0,23 (0,05; 1,07)	-0,30 (-0,60; -0,01)	TAK 3 (1;100)
Liczba chorych, u których zastosowano HCG	18 (100,0)	18	16 <sup>^</sup> (94,1)	17	3,36 (0,13; 88,39)	0,06 (-0,09; 0,21)	NIE
Żywe urodzenia (liczba ciąż)	4 (22,2)	18	9 (52,9)	17	0,25 (0,06; 1,10)	-0,31 (-0,61; -0,002)	TAK 3 (1; 500)

\*w publikacji powyższe dane przedstawiono na 17 chorych przyjmujących HP-HMG i 18 chorych otrzymujących rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  – autorzy badania prawdopodobnie popełnili błąd; \*\*u jednej chorej doszło do samoistnego poronienia, które wystąpiło przed 12. tygodniem

\*\*\*p – wartość podana w publikacji do badania wynosi 0,06 – nieznana jest przyczyna rozbieżności między autorami badania i autorami niniejszej analizy; oszacowania analityków Agencji są zbieżne z szacunkami przedstawionymi przez wnioskodawcę (p=0,032);

<sup>^</sup> u 1 chorej nie zastosowano HCG z powodu braku odpowiedzi jajników na leczenie rFSH $\alpha$ +Rh;

Porównanie HP-HMG z rFSH $\alpha$ +LH $\alpha$  stosowanych wśród pacjentek z HH wykazało niższość wnioskowanej technologii w zakresie szansy wystąpienia owulacji zakończonej ciążą (OR: 0,14 (95%CI: 0,02; 0,81)), potwierdzonej klinicznie ciąży (OR: 0,20 (95%CI: 0,05; 0,87)), ciąży jedнопłodowej (OR: 0,23 (95%CI: 0,05; 1,07)). Wśród kobiet przyjmujących HP-HMG występuje także 75% niższa szansa wystąpienia żywego urodzenia w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej (OR: 0,25 (95%CI: 0,06; 1,10)). Wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Brak znamienych statystycznie różnic między porównywanymi technologiami wykazano w zakresie współczynnika owulacji (pierwszorzędnego punktu końcowego, zdefiniowanego jako spełnienie co najmniej jednego spośród wymienionych kryteriów:  $\geq 1$  pęcherzyk  $\geq 17$  mm; estradiol  $\geq 400$  pmol/l; progesteron w środku fazy lutealnej  $\geq 25$  nmol/l) oraz w zakresie liczby chorych, u których zastosowano HCG.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności klinicznej menotropiny (HP-HMG) względem folitropiny alfa skojarzonej z hormonem luteinizującym (rFSH $\alpha$ +LH $\alpha$ ) dla zmiennych o charakterze ciągłym w 1. cyklu leczenia (Carone 2012)**

Punkt końcowy	HP-HMG		rFSH $\alpha$ + LH $\alpha$		MD (95% CI)	IS
	średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Grubość endometrium w 5. dniu cyklu [mm]	7,00 (7,55)	18	7,00 (8,25)	17	0,00 (-5,25; 5,25)	NIE
Grubość endometrium w 10. dniu cyklu [mm]	11,27 (7,51)	18	11,11 (13,73)	17	0,16 (-7,23; 7,55)	NIE
Liczba pęcherzyków jajnikowych*	5,05 (11,75)	18	3,94 (10,23)	17	1,11 (-6,18; 8,40)	NIE
Liczba pęcherzyków jajnikowych	5,29 (12,13)	18	4,64 (10,93)	17	0,65	NIE

Punkt końcowy	HP-HMG		rFSHα+ LHα		MD (95% CI)	IS
	średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>o średnicy ≥ 17 mm</b>					(-6,99; 8,29)	
<b>Stężenie estradiolu w dniu podania HCG [pmol/ml]</b>	805,72 (2202,31)	18	604,7 (1236,93)	17	201,02 (-974,07; 1376,11)	NIE
<b>Stężenie estradiolu [pmol/ml] w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu</b>	156,78 (220,66)	18	171,03 (269,03)	17	-14,25 (-177,79; 149,29)	NIE
<b>Stężenie progesteronu w połowie fazy lutealnej [nmol/l]</b>	44,94 (83,28)	18	42,64 (53,68)	17	2,30 (-43,87; 48,47)	NIE

\*wnioskodawca zwraca uwagę na fakt, że liczba pęcherzyków jajnikowych ogółem jest wyższa od liczby pęcherzyków jajnikowych o średnicy ≥ 17 mm;

Porównanie wnioskowanej technologii z komparatorem wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie grubości endometrium, zarówno w 5. jak i w 10. dniu cyklu menstruacyjnego, w liczbie pęcherzyków jajnikowych ogółem oraz o średnicy powyżej 17 mm, a także w zakresie stężenia estradiolu w dniu podania HCG i w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu oraz stężenia estradiolu w połowie fazy lutealnej.

#### **Dodatkowe wyniki analizy skuteczności klinicznej menotropiny stosowanej w hipogonadyzmie hipogonadotropowym przedstawione przez Agencję**

Dla uzyskania pełnej przejrzystości wyników dotyczących skuteczności menotropiny, poniżej przedstawiono wyniki próby Carone 2012 dla rozszerzonego do maksymalnie 3 cykli horyzontu obserwacji. W czasie trwania badania przeprowadzono łącznie 70 cykli wśród 35 pacjentek (43 cykle w grupie HP-HMG oraz 27 cykli w grupie rFSHα +LHα). Należy podkreślić, że dawka wnioskowanego leku w każdym cyklu ustalona była na tym samym poziomie 150 IU/d, co w przypadku kobiet, u których nie uzyskano prawidłowej odpowiedzi na leczenie (u 27,8% pacjentek w pierwszym cyklu nie wystąpiła owulacja) uznane zostało przez wnioskodawcę jako niezgodne z zapisami ChPL Menopur.

**Tabela 19 Wyniki analizy skuteczności klinicznej menotropiny (HP-HMG) względem folitropiny alfa skojarzonej z hormonem luteinizującym (rFSHα+LHα) dla zmiennych o charakterze dyskretnym po 3 cyklach leczenia (Carone 2012)**

Punkt końcowy	HP-HMG		rFSHα		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS/NNT
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Współczynnik owulacji</b>	38 (88)	43	19 (70)	27	3,2 (0,92; 11,12)	0,18 (-0,02; 0,38)	NIE
<b>Współczynnik owulacji zakończonych ciążą</b>	10 (23,3)	43	15 (55,6)	27	<b>0,24</b> <b>(0,09; 0,68)</b>	<b>-0,32</b> <b>(-0,55; -0,1)</b>	<b>TAK</b> <b>4</b> <b>(2; 11)</b>
<b>Klinicznie potwierdzona ciąża</b>	10 (55,6)	18	15 (88,2)	17	<b>0,17</b> <b>(0,03; 0,95)</b>	<b>-0,33</b> <b>(-0,6; -0,05)</b>	<b>TAK</b> <b>4</b> <b>(2; 20)</b>

\*N= liczba przeprowadzonych cykli;

Pierwszorządowy punkt końcowy osiągnięto w 88% cykli przeprowadzonych u kobiet z grupy HP-HMG oraz 70% spośród leczonych rFSHα +LHα. Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Znamienne statystycznie różnice zidentyfikowano natomiast w zakresie współczynnika owulacji zakończonych ciążą, gdzie grupa pacjentek leczonych menotropiną miała o 76% niższą szansę osiągnięcia tego punktu końcowego (OR: 0,24 (95%CI: 0,09; 0,68). Szansę uzyskania ciąży potwierdzonej klinicznie miało 83% mniej pacjentek w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (OR: 0,17 (0,03; 0,95)).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności klinicznej menotropiny (HP-HMG) względem folitropiny alfa skojarzonej z hormonem luteinizującym (rFSHα+LHα) dla zmiennych o charakterze ciągłym po 3 cyklach leczenia (Carone 2012)

Punkt końcowy	HP-HMG		rFSHα+ LHα		MD (95% CI)	IS
	średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Grubość endometrium w 5. dniu cyklu [mm]	7,18 (10,82)	43	7,07 (9,72)	27	0,11 (-4,9; 5,12)	NIE
Grubość endometrium w 10. dniu cyklu [mm]	11,65 (11,87)	43	11,11 (16,68)	27	0,54 (-6,15; 7,23)	NIE
Liczba pęcherzyków jajnikowych*	5,32 (15,34)	43	3,74 (11,64)	27	1,58 (-5,18; 8,34)	NIE
Liczba pęcherzyków jajnikowych o średnicy ≥ 17 mm	5,42 (15,67)	43	4,36 (12,73)	27	1,06 (-5,97; 8,09)	NIE
Stężenie estradiolu w dniu podania HCG [pmol/ml]	828,67 (2742,39)	43	541,11 (1557,96)	27	287,56 (-848,58; 1423,7)	NIE
Stężenie estradiolu [pmol/ml] w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu	157,13 (b.d.)	43	152,61 (64,46)	27	Nieemożliwe do obliczenia	NIE**
Stężenie progesteronu w połowie fazy lutealnej [nmol/l]	48,27 (106,49)	43	40,70 (72,69)	27	7,57 (-38,15; 53,29)	NIE

\* liczba pęcherzyków jajnikowych ogółem jest wyższa od liczby pęcherzyków jajnikowych o średnicy ≥ 17 mm; wg publikacji p=0,24

Analiza danych pochodzących z publikacji Carone 2012 wykazała brak różnic istotnych statystycznie między interwencją badaną a komparatorem. Zbliżoną skuteczność menotropiny i rekombinowanej folitropiny alfa skojarzonej z hormonem luteinizującym wykazano w zakresie grubości endometrium w 5. i w 10. dniu cyklu, w liczbie pęcherzyków ogółem oraz o średnicy ≥17 mm, a także w zakresie stężenia estradiolu w dniu podania HCG i w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu oraz stężenia estradiolu w połowie fazy lutealnej.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania menotropiny w populacji kobiet z brakiem owulacji, u których nie uzyskano pozytywnej reakcji po leczeniu cytrynianem klomifenu

Tabela 21 Wyniki analizy bezpieczeństwa menotropiny (HP-HMG) względem folitropiny alfa (rFSHα) w 1. cyklu leczenia (Platteau 2006)

Punkt końcowy	HP-HMG		rFSHα		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciąża wielopłodowa	0 (0,0)	92	2 (2,2)	92	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,06; 0,01)	NIE	n/d
OHSS	1 (1,1)	92	3 (3,3)*	92	0,33 (0,03; 3,19)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE	n/d
OHSS lub wstrzymanie terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie	2 (2,2)	92	9 (9,8)	92	<b>0,20</b> <b>(0,04; 0,98)</b>	<b>-0,08</b> <b>(-0,14; -0,01)</b>	<b>TAK*</b> <b>*</b>	<b>13</b> <b>(8; 100)</b>
Zdarzenia niepożądane ogółem	38 (41,3)	92	37 (40,2)	92	1,05 (0,58; 1,88)	0,01 (-0,13; 0,15)	NIE	n/d
Ból głowy	5 (5,4)	92	6 (6,5)	92	0,82 (0,24; 2,80)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE	n/d
Ból w obrębie miednicy	7 (7,6)	92	8 (8,7)	92	0,86 (0,30; 2,49)	-0,01 (-0,09; 0,07)	NIE	n/d
Krwawienie z dróg rodnych	8 (8,7)	92	3 (3,3)	92	2,83 (0,73; 11,01)	0,05 (-0,01; 0,12)	NIE	n/d

Punkt końcowy		HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT
		n (%)	N	n (%)	N				
Nudności		4 (4,3)	92	9 (9,8)	92	0,42 (0,12; 1,41)	-0,05 (-0,13; 0,02)	NIE	n/d
Zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania <sup>^</sup>	Ból	25 (27,2)	92	26 (28,3)	92	0,95 (0,50; 1,81)	-0,01 (-0,14; 0,12)	NIE	n/d
	Obrzęk	8 (8,7)	92	8 (8,7)	92	1,00 (0,36; 2,79)	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE	n/d
	Świąd	11 (12,0)	92	4 (4,3)	92	2,99 (0,91; 9,76)	0,08 (-0,002; 0,15)	NIE	n/d
	Zaczerwienienie	14 (15,2)	92	20 (21,7)	92	0,65 (0,30; 1,37)	-0,07 (-0,18; 0,05)	NIE	n/d
	Zasinienie <sup>e^^</sup>	39 (42,4)	92	34 (37,0)	92	1,26 (0,69; 2,27)	0,05 (-0,09; 0,20)	NIE	n/d

\*w publikacji podano odsetek chorych ze zdarzeniem w odniesieniu do populacji ITT (N=93 n=3,2%), jednak podano jednocześnie informację, że OHSS jest głównym punktem końcowym analizowanym w ramach bezpieczeństwa, analitycy uznali więc za zasadne obliczenie odsetka chorych ze zdarzeniem na podstawie populacji analizowanej w ramach oceny bezpieczeństwa (N=92); obliczenia przeprowadzone dla populacji ITT nie zmieniają liczby chorych ze zdarzeniem oraz istotności statystycznej różnicy między grupami

\*\*w publikacji podano p-wartość, która świadczy o tym, że różnica może nie być istotna statystycznie (p=0,058); wg oszacowań Agencji p=0,047, co oznacza, że wynik osiągnął poziom istotności statystycznej;

<sup>^</sup>większość miejscowych reakcji na lek zostało zaklasyfikowanych, jako zdarzenia o łagodnym nasileniu

<sup>^^</sup>wg autorów publikacji zasinienie spowodowane było najprawdopodobniej procedurą podania leku, a nie samym lekiem

Jak wynika z danych przedstawionych w publikacji Platteau 2006, zastosowanie menotropiny wiąże się z istotną statystycznie, 80% niższą w porównaniu do rFSH $\alpha$  szansą wystąpienia OHSS lub koniecznością wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie, gdzie OR: 0,20 (95%CI: (0,04; 0,98)). W zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj. w zakresie szansy wystąpienia ciąży wielopłodowej, OHSS, bólu głowy, bólu w obszarze miednicy, krwawienia z dróg rodnych, nudności oraz zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu podania nie wykazano znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

#### Bezpieczeństwo stosowania menotropiny w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

**Tabela 22 Wyniki analizy bezpieczeństwa menotropiny (HP-HMG) względem folitropiny alfa skojarzonej z hormonem luteinizującym (rFSH $\alpha$ +LH $\alpha$ ) w 1. cyklu leczenia (Carone 2012)**

Punkt końcowy		HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/ NNH
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem		0 (0,0)	18	0 (0,0)	17	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE	n/d
OHSS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu		0 (0,0)	18	0 (0,0)	17	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE	n/d
Cięża wielopłodowe		1 (5,6)	18	2 (11,8)	17	0,44 (0,04; 5,37)	-0,06 (-0,25; 0,12)	NIE	n/d

W próbie klinicznej Carone 2012 nie zaobserwowano punktów końcowych zaklasyfikowanych jako zdarzenia niepożądane ogółem oraz OHSS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w żadnej z analizowanych grup. Stwierdzono natomiast jeden przypadek ciąży wielopłodowej w grupie HP-HMG oraz dwa przypadki w grupie komparatora. Różnica nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej. W publikacji Carone 2012 nie przedstawiono danych dotyczących analizowanych punktów końcowych, obserwowanych po trzech cyklach leczenia.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje z ChPL produktu leczniczego Menopur

„W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi podczas leczenia produktem Menopur są ból brzucha, ból głowy, reakcje w miejscu podania i ból w miejscu podania - występujące u ≤10% pacjentek.”

**Tabela 23 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych produktu leczniczego Menopur (ChPL Menopur)**

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności, rozdęcie brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu podania, ból w miejscu podania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	OHSS, ból miednicy

„Menopur jest silnie działającą gonadotropiną, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane, i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają gruntowną wiedzę i doświadczenie w zakresie niepłodności i jej leczenia.

(...) Stopień reakcji na podanie menotropiny może różnić się u poszczególnych pacjentek, a u niektórych pacjentek reakcja może być słaba. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu Menopur należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarskim.

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać właściwej oceny niepłodności pary i wykluczyć możliwe przeciwwskazania do zajścia w ciążę. W szczególności należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii, guzów przysadki i podwzgórza oraz zastosować odpowiednie, swoiste leczenie.

U pacjentek, u których stymulowany jest rozwój pęcherzyków, zarówno w leczeniu niepłodności spowodowanej brakiem owulacji jak i w ramach procedur ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół hiperstymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu Menopur oraz uważna kontrola leczenia ograniczy do minimum występowanie takich przypadków. (...)

#### **Zespół hiperstymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS)**

OHSS jest stanem klinicznym różniącym się od niepowikłanego powiększenia jajników. OHSS to zespół, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i, rzadko, w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można obserwować następujące objawy: ból brzucha, rozdęcie brzucha, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą ujawnić hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwawienie do jamy otrzewnowej, wysięki opłucnowe, płyn w jamie opłucnowej, ostre zaburzenia oddechowe i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Nadmierna reakcja jajników na leczenie gonadotropiną rzadko prowadzi do OHSS, jeśli do wywołania owulacji nie podaje się hCG. Dlatego, w przypadku stwierdzenia hiperstymulacji jajników, roztropnie jest odstąpić od podania hCG i pouczyć pacjentkę, aby przez co najmniej 4 dni powstrzymała się od odbywania stosunków płciowych lub zastosowała mechaniczną metodę antykoncepcji. OHSS może się szybko nasilać (w ciągu 24 godzin do kilku dni) i stać się ciężkim stanem klinicznym. Dlatego też pacjentki powinny pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu MENOPUR oraz uważna kontrola leczenia ograniczy do minimum częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników i ciąży mnogiej. (...).

W przypadku zajścia w ciążę OHSS może mieć cięższą postać i trwać dłużej. Najczęściej OHSS występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga swoje największe nasilenie po mniej więcej 7 do 10 dniach po leczeniu. Zazwyczaj OHSS ustępuje samoistnie z początkiem miesiączki.

Jeśli występuje ciężka postać OHSS, należy przerwać leczenie gonadotropinami (o ile jest jeszcze w toku), hospitalizować pacjentkę i rozpocząć odpowiednie leczenie. **OHSS występuje z większą częstością u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.**

#### Informacje pochodzące z raportu FDA 2014

„W dokumencie FDA z 2014 roku, zawierającym charakterystykę produktu Menopur® (menotropina), umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku, które są spójne z ostrzeżeniami z ChPL Menopur®. Dodatkowo podano w nim informacje dotyczące występowania: powikłań płucnych i naczyniowych, skrętu jajnika oraz spontanicznych poronień.

Powikłania płucne i naczyniowe: Ciężkie choroby płuc (np. niedodma, zespół ostrej niewydolności oddechowej czy zaostrzenie astmy) raportowano u kobiet przyjmujących gonadotropiny. Następstwem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być: zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej, zawał płuca, niedrożność naczyń mózgowych (udar), niedrożność tętnic prowadząca do utraty kończyny lub, rzadziej, do zawału serca. W nielicznych przypadkach powikłania płucne i/lub naczyniowe mogą zakończyć się zgonem.

Skręt jajnika: Odnotowywano występowanie skrętu jajnika po leczeniu gonadotropinami. Może być on spowodowany OHSS, ciążą, operacją jamy brzusznej, skrętem jajnika w wywiadzie lub torbielą jajnika i PCOS (aktywnymi lub w wywiadzie). Możliwe jest zminimalizowanie uszkodzenia jajników spowodowanego zahamowanym przepływem krwi poprzez wczesną diagnozę i szybkie przywrócenie prawidłowej budowy anatomicznej jajnika.

Spontaniczne poronienia: Stosowanie gonadotropin zwiększa ryzyko wystąpienia spontanicznych poronień. Do tej pory nie ustalono jednak ich przyczyny. Zwiększone ryzyko poronień może wynikać z istniejącej niepłodności.”

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania menotropiny w zasobach zgromadzonych na stronach internetowych EMA oraz URPLWMIpB.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Dla uzyskania informacji na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa menotropiny w zestawieniu z jej aktywnymi komparatorami – rFSH $\alpha$ , rFSH $\beta$  i urolitropiną we wskazaniu brak owulacji oraz rFSH $\alpha$  + LH we wskazaniu hipogonadyzm hipogonadotropowy, przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych. W jego wyniku zidentyfikowano dwie próby kliniczne:

- **Platteau 2006** (oraz Arce 2011) – bezpośrednie porównanie **HP-HMG vs rFSH $\alpha$**  we wskazaniu stymulacja owulacji kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi na leczenie cytrynianem kломifenu;
- **Carone 2012** – bezpośrednie porównanie **HP-HMG vs rFSH $\alpha$  + LH $\alpha$**  we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Nie odnaleziono dowodów naukowych, porównujących HP-HMG z pozostałymi ze zdefiniowanych komparatorów.

#### **Skuteczność kliniczna**

Skuteczność stosowania menotropiny w populacji kobiet z brakiem owulacji, u których nie uzyskano pozytywnej reakcji po leczeniu cytrynianem kломifenu

Na podstawie danych z próby klinicznej Platteau 2006 (oraz jego retrospektywnej analizy Arce 2011) stwierdzono istotną statystycznie **wyższą korzyść z zastosowania HP-HMG nad rFSH $\alpha$**  w zakresie:

- mniejszej szansy przedwczesnego porodu (**OR: 0,14 (95%CI: 0,02; 0,92)**);
- wyższego stężenia FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG (**OR: 2,00 (95%CI: 1,32; 2,68)**).

Istotnie statystycznie **niższa skuteczność HP-HMG** w porównaniu do **rFSH $\alpha$**  została zaobserwowana względem:

- liczby pęcherzyków pod koniec stymulacji o średnicy 12-16 mm (**OR: -0,90 (95%CI: -1,73; -0,07)**);
- liczby pęcherzyków pod koniec stymulacji o średnicy 15-16 mm (OR: brak danych; **p<0,05** – informacja z publikacji Platteau 2006).

Brak znamienych statystycznie różnic między analizowanymi technologiami wykazano w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj.: współczynnika owulacji (w populacji ITT i PP), klinicznie potwierdzonej ciąży (po 7 ± 2 tyg. oraz po 12 ± 2 tyg. po podaniu HCG), ciąży jedнопłodowej, pojedynczego pęcherzyka o średnicy ≥ 17 mm i brak pęcherzyków o średnicy 15-16 mm, co najmniej 2 pęcherzyków o średnicy ≥ 15 mm, spełnienia kryteriów włączenia do zastosowania HCG, pacjentek, u których zastosowano HCG, żywych urodzeń (liczba ciąż), żywych urodzeń z ciąży jedнопłodowej, żywych urodzeń z ciąży wielopłodowej, przedwczesnych urodzeń, noworodków przebywających na OIT, grubości endometrium w momencie zastosowania HCG, liczby pęcherzyków pod koniec stymulacji o średnicy <10mm, <12mm, 10-14mm, ≥17mm, stężenia estradiolu bezpośrednio przed zastosowaniem HCG, stężenia LH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG, stężenia LH przez zastosowaniem HCG u chorych, u których wystąpiła owulacja po zakończeniu stymulacji (w podgrupie z brakiem żywych urodzeń i z żywymi urodzeniami) oraz w zakresie masy urodzeniowej noworodka.

#### Skuteczność stosowania menotropiny w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Na podstawie danych z próby klinicznej Carone 2012 **nie stwierdzono wyższości wnioskowanego** leku nad komparatorem w zakresie żadnego z analizowanych w badaniu punktów końcowych.

Istotnie statystycznie **niższa skuteczność HP-HMG** w porównaniu do **rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$**  została zaobserwowana względem:

- współczynnika owulacji zakończonych ciążą (**OR: 0,14 (95%CI: 0,02; 0,81)**);
- występowania klinicznie potwierdzonych ciąży (**OR: 0,20 (95%CI: 0,05; 0,87)**);
- występowania ciąży jedнопłodowej (**OR: 0,23 (95%CI: 0,05; 1,07)**);
- wskaźnika żywych urodzeń (**OR: 0,25 (95%CI: 0,06; 1,10)**);

Brak znamienych statystycznie różnic między analizowanymi technologiami wykazano w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj. współczynnika owulacji, liczby chorych, u których zastosowano HCG, grubości endometrium w 5. i w 10. dniu cyklu, w liczbie pęcherzyków ogółem oraz o średnicy ≥17 mm, a także w zakresie stężenia estradiolu w dniu podania HCG i w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu oraz stężenia estradiolu w połowie fazy lutealnej.

#### **Wyniki dodatkowej analizy skuteczności klinicznej, przedstawione przez Agencję**

Zbiorcze wyniki badania, poddające analizie wszystkie cykle terapii przeprowadzone podczas próby klinicznej Carone 2012 (łącznie 70 cykli, maksymalnie 3 u każdej z pacjentek), potwierdzają niższość wnioskowanej terapii w zakresie współczynnika owulacji zakończonych ciążą (**OR: 0,24 (95%CI: 0,09; 0,68)**) oraz ciąży potwierdzonych klinicznie (**OR: 0,17 (95%CI: 0,03; 0,95)**). Brak znamienych statystycznie różnic po 3 cyklach wykazano w zakresie współczynnika owulacji, grubości endometrium w 5. i w 10. dniu cyklu, w liczbie pęcherzyków ogółem oraz o średnicy ≥17 mm, a także w zakresie stężenia estradiolu w dniu podania HCG i w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu oraz stężenia estradiolu w połowie fazy lutealnej.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

##### Bezpieczeństwo stosowania menotropiny w populacji kobiet z brakiem owulacji, u których nie uzyskano pozytywnej reakcji po leczeniu cytrynianem klomifenu

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach próby klinicznej Platteau 2006 wykazała znamienne statystycznie wyższą korzyść z zastosowania **HP-HMG nad rFSH $\alpha$**  w zakresie występowania OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie (**OR; 0,20 (95%CI: 0,04; 0,98)**). W przypadku pozostałych punktów końcowych stwierdzono podobną szansę ich wystąpienia w obydwu analizowanych grupach. Brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w zakresie wystąpienia: ciąży wielopłodowej, OHSS, zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu głowy, bólu w obrębie miednicy, krwawienia dróg rodnych, nudności oraz zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu podania (w tym ból, obrzęk, świąd, zaczerwienienie, zasinienie).

Bezpieczeństwo stosowania menotropiny w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

W próbie klinicznej Carone 2012, porównującej **HP-HMG z rFSH $\alpha$ +LH $\alpha$**  nie zaobserwowano punktów końcowych zaklasyfikowanych jako zdarzenia niepożądane ogółem oraz OHSS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w żadnej z analizowanych grup. Stwierdzono natomiast jeden przypadek ciąży wielopłodowej w grupie HP-HMG oraz dwa przypadki w grupie komparatora. Różnica nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej. W publikacji Carone 2012 nie przedstawiono danych dotyczących analizowanych punktów końcowych, obserwowanych po trzech cyklach leczenia.

Informacje z ChPL Menopur

Do często występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się: ból głowy, ból brzucha, nudności, rozdęcie brzucha, reakcje w miejscu podania, ból w miejscu podania, OHSS, ból miednicy.



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny innych opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną publikację Papaleo 2014 porównującą zastosowanie rFSH+rLH i HP-HMG w zakresie efektywności i opłacalności wśród kobiet cierpiących na hipogonadyzm hipogonadotropowy (grupa WHO I) przejawiający się brakiem występowania owulacji i tym samym bezpłodnością.

**Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne**

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><b>Papaleo 2014</b> <u>Źródła finansowania:</u> Merck Serono SpA</p>	<p>Włochy, <i>perspektywa the Italian Health Service</i></p>	<p>rFSH + rLH vs HP-HMG</p>	<p>Analiza efektywności kosztów. Model Markova, horyzont 3 cykli terapii W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa zajścia w ciążę oraz prawdopodobieństwo poronienia Perspektywa płatnika publicznego. Uwzględniono koszty bezpośrednie (związanie np. z lekami, wizytami u specjalistów i hospitalizacją). Źródło danych o skuteczności: badanie Carone et al.</p>	<p>Wniosek: rFSH+rLH droższy i bardziej skuteczny od HP-HMG. Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę:  <ul style="list-style-type: none"> <li>rFSH+rLH: 0,87;</li> <li>HP-HMG: 0,5</li> </ul>                     Koszty leczenia:  <ul style="list-style-type: none"> <li>rFSH+rLH: 3 453,50 euro;</li> <li>HP-HMG: 2 719,70 euro</li> </ul>                     Różnica w kosztach 733,80 euro.                      Koszt uzyskania dodatkowej ciąży (inkrementalny współczynnik kosztów efektywności) kształtował się na poziomie 2 007,30 euro.                      Wnioski autorów: zastosowanie rFSH+rLH zamiast HP-HMG u kobiet cierpiących na hipogonadyzm hipogonadotropowy jest rekomendowane biorąc pod uwagę efektywność kosztową.</p>

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku Menopur (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

#### Technika analityczna

- analiza kosztów-konsekwencji (CCA),
- analiza minimalizacji kosztów (CMA),
- analiza wrażliwości,
- analiza progowa.

#### Porównywane interwencje

- grupa I zaburzeń owulacji wg WHO: menotropina (HP-HMG) vs folitropina alfa w połączeniu z lutropiną alfa (rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ ),
- grupa II zaburzeń owulacji wg WHO: menotropina (HP-HMG) vs folitropina alfa (rFSH $\alpha$ ).

### **Perspektywa**

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. NFZ oraz perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

### **Horyzont czasowy**

W AE wnioskodawcy przyjęto 3-miesięczny horyzont czasowy.

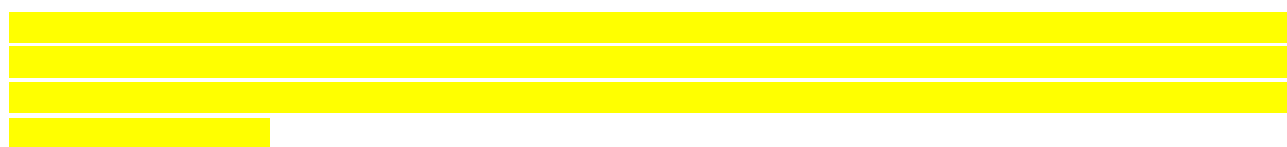
### **Dyskontowanie**

W analizie nie uwzględniono stóp dyskontowych z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy nieprzekraczający jednego roku.

### **Koszty**

W analizie uwzględniono jedną kategorię kosztową: koszt leków. Pozostałe kategorie kosztów (tj. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty podania leku) uznano za koszty nieróżniące.

Średni koszt leczenia chorego w cyklu oszacowano na podstawie danych pochodzących z opinii eksperckich uzyskanej w wyniku badania ankietowego, m.in. dotyczących uwzględnionego dawkowania oraz przeciętnej liczby dni podawania leków.



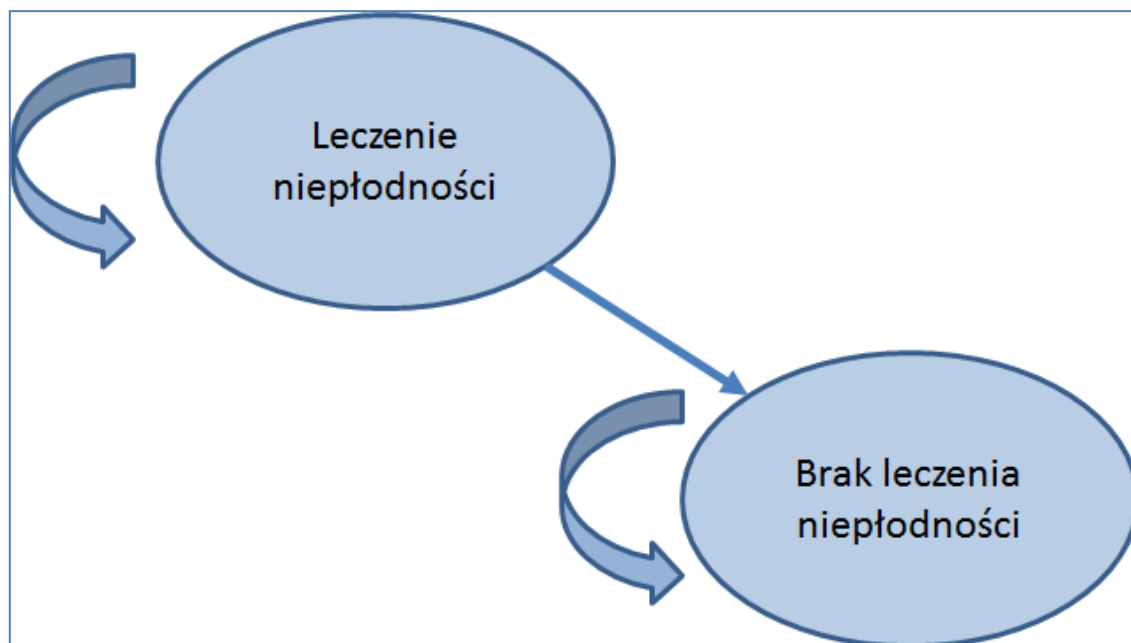
### **Model**

Kalkulator kosztów (model) wykonany *de novo* w programie MS Excel 2010. W modelu uwzględniono dwa stany:

- leczenie niepłodności - podczas przebywania w tym stanie chory zużywa zasoby medyczne związane z leczeniem,
- brak leczenia niepłodności (związany z zajściem w ciążę).

W momencie zakończenia modelowania (koniec horyzontu czasowego analizy) chorzy mogą znajdować się w obu stanach zdefiniowanych w modelu.

Na poniższej rycinie przedstawiono strukturę modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.



Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej, źródło: AE wnioskodawcy

Tabela 25. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa</b>		
Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę chorych leczonych we wskazaniu grupa I zaburzeń owulacji wg WHO na cykl leczenia	27,50%	Standardowe metody stymulacji owulacji, Skałba 2011
Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę chorych leczonych we wskazaniu grupa II zaburzeń owulacji wg WHO na cykl leczenia	16,85%	Platteau 2006
Prawdopodobieństwo pozostania w stanie „brak leczenia niepłodności”	100%	Założenie wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo pozostania w stanie „Leczenie niepłodności” - grupa I zaburzeń owulacji wg WHO	100%-27,50%	Założenie wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo pozostania w stanie „Leczenie niepłodności” - grupa II zaburzeń owulacji wg WHO	100%-16,85%	Założenie wnioskodawcy
<b>Założenia</b>		
Horyzont czasowy	3 miesiące	Założenie w oparciu o warunki refundacyjne leków (Obwieszczenie MZ)
Długość cyklu w modelowaniu	1 miesiąc	Założenie (przeciętna długość cyklu miesięczkowego)
Dobowa dawka leku: grupa I zaburzeń owulacji wg WHO (rFSH $\alpha$ lub HP-HMG)	100 j.m.	Opinia ekspertów klinicznych zebrana w badaniu ankietowym
Dobowa dawka leku: grupa II zaburzeń owulacji wg WHO (rFSH $\alpha$ lub HP-HMG)	60,41 j.m.	Opinia ekspertów klinicznych zebrana w badaniu ankietowym
Dobowa dawka leku LH podawanego w skojarzeniu z folitropiną alfa: grupa I zaburzeń owulacji wg WHO	100 j.m.	Przyjęta dawka na poziomie folitropiny alfa w oparciu o ChPL Gonol i ChPL Louveris
Łączna dawka leku zużywana w cyklu leczenia grupa I	6,22 PDD (wyznaczonej dla	Opinia ekspertów klinicznych zebrana

zaburzeń owulacji wg WHO (rFSH $\alpha$ lub HP-HMG)	kalkulacji wysokości limitu w grupie 69.1.)	w badaniu ankietowym
Łączna dawka leku zużywana w cyklu leczenia grupa II zaburzeń owulacji wg WHO (rFSH $\alpha$ lub HP-HMG)	2,72 PDD (wyznaczonej dla kalkulacji wysokości limitu w grupie 69.1.)	Opinia ekspertów klinicznych zebrana w badaniu ankietowym
Łączna liczba opakowań leku LH zużywana w cyklu leczenia grupa I zaburzeń owulacji wg WHO w skojarzeniu z folitropiną alfa	19,56 opakowania	Ka kalkulacja w oparciu o przeciętną liczbę dni podawania leków w cyklu terapii rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$
<b>Koszty</b>		
Koszt za PDD menotropiny w perspektywie płatnika publicznego [PLN]	254,25	Obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ
Koszt za PDD folitropiny alfa w perspektywie płatnika publicznego [PLN]	253,37	Obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ
Koszt za opakowanie leku Louveris (75 j.m.) w perspektywie płatnika publicznego [PLN]	0,00	Apteki internetowe
Koszt za PDD menotropiny w perspektywie wspólnej [PLN]	307,01	Obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ
Koszt za PDD folitropiny alfa w perspektywie wspólnej [PLN]	357,64	Obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ
Koszt za opakowanie leku Louveris (75 j.m.) w perspektywie wspólnej [PLN]	110,23	Apteki internetowe

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- oparcie określenia precyzyjnej dawki leków stosowanej w Polsce na opinii ekspertów klinicznych,
- wykorzystanie w analizie [redacted], uzasadnione wynikami badania ankietowego ekspertów klinicznych, którzy jednomyślnie wskazali, że przeciętne dawkowanie leków w polskiej praktyce klinicznej [redacted],
- brak możliwości porównania się ze wszystkim komparatorami wskazanymi w ramach analizy klinicznej, tj względem folitropiny beta oraz urofolitropiny w leczeniu zaburzeń owulacji gr II wg WHO.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag

Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Autorzy przyjęli technikę analizy minimalizacji kosztów.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wyniki badań włączonych do AKL wnioskodawcy potwierdzają zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów – wykazano porównywalny profil efektywności klinicznej technologii wnioskowanej i alternatywnej.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	W analizie przyjęto horyzont równy 3 miesiące – uzasadniono przyjęcie takiego horyzontu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Ze względu na charakter analizy przegląd stanów użyteczności nie jest wymagany.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Ze względu na charakter analizy nie uwzględniono użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak uwag

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

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

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonych przez wnioskodawcę modeli poprzez:

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

Na podstawie powyżej opisanych działań w weryfikowanym modelu nie zidentyfikowano błędów obniżających wiarygodność prowadzonych z ich wykorzystaniem obliczeń. W opinii analityka Agencji, model skonstruowano prawidłowo - nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości czy błędów.

Wątpliwość może budzić natomiast przyjęcie do obliczeń kosztu za PDD a nie za jednostkę. Biorąc pod uwagę nie pozwalający na weryfikację sposób obliczania ilości PDD przez MZ przy ustalaniu cen na obwieszczeniu, zatem zasadne byłoby przeprowadzenie alternatywnych obliczeń uwzględniających nie koszt za PDD, ale koszt za jednostkę. Z uwagi na nieprzedstawienie przez wnioskodawcę takiego wariantu obliczeń, Agencja przeprowadziła obliczenia własne – wyniki przedstawiono w rozdziale 4.5.4. Obliczenia własne Agencji.

#### Dawkowanie

Według ChPL Menopur "Leczenie produktem MENOPUR powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa produktu MENOPUR wynosi od 75 j.m. FSH + 75 j.m. LH do 150 j.m. FSH + 150 j.m. LH na dobę. Dawkę tę należy utrzymać przez co najmniej 7 dni. Kolejne

dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych (w tym ultrasonografia jajników lub ultrasonografia jajników w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu). Zmiany dawki nie należy dokonywać częściej, niż co 7 dni. Zalecane zwiększenie dawki wynosi 37,5 j.m. FSH + 37,5 j.m. LH na jedną zmianę. Nie należy zwiększać dawki jednorazowo o więcej niż 75 j.m. FSH + 75 j.m. LH. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 225 j.m. FSH + 225 j.m. LH. Jeśli u pacjentki nie stwierdza się odpowiedniej reakcji po 4 tygodniach leczenia, to ten cykl leczenia należy przerwać, a nowy cykl leczenia należy rozpocząć od dawki początkowej większej niż zastosowana w przerwanych cyklach". Należy zatem zauważyć, iż dawkowanie lekiem Menopur należy rozpocząć od dawki 75 j.m. i ewentualnie zwiększać przy braku odpowiedzi. Autorzy analizy wnioskodawcy, dawkowanie przyjęli na podstawie opinii ekspertów klinicznych, którzy wskazali, iż średnia dawka na jedno podanie stosowana we wskazaniu brak owulacji wynosi 60 j.m., a więc jest niezgodna z zapisami ChPL. Autorzy analizy wnioskodawcy założyli również, iż schemat dawkowania będzie identyczny dla wszystkich gonadotropin stosowanych w ocenianych wskazaniach tj. 60 j.m. dla wszystkich gonadotropin stosowanych w braku owulacji oraz 100 j.m. dla wszystkich gonadotropin stosowanych w hipogonadyzmie hipogonadotropowym. Pomimo, iż badania kliniczne wskazują na niewielkie różnice w schematach dawkowania założenie takie należy uznać za słuszne i prawidłowe co potwierdzają również eksperci kliniczni, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię. Ekspert ci wskazują również, iż łączna dawka stosowana w braku owulacji wynosi 300-600 j.m. ( ) oraz 450-600 j.m. w pierwszym cyklu owulacji ( ). Dawki wskazane przez ekspertów klinicznych są zbliżone do dawki jaka została przyjęta w analizie wnioskodawcy wynoszącej 611,46 j.m. Należy zatem stwierdzić, że pomimo przyjętej w analizie wnioskodawcy średniej dawki stosowanej w braku owulacji nie odpowiadającej wartości z ChPL można uznać ją za prawidłową i zgodną z obecną praktyką kliniczną. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych, dawkowanie przyjęte przez autorów analizy we wskazaniu hipogonadyzm hipogonadotropowy również należy uznać za prawidłowe. Wątpliwość może budzić jedynie przyjęte przez autorów założenie o braku różnic w dawkowaniu pomiędzy poszczególnymi cyklami terapii. Autorzy uznali, że przeciętna dawka na cykl leczenia będzie identyczna w każdym kolejnym rozpoczętym cyklu, podczas gdy wg opinii eksperta klinicznego ( ) dawka każdej substancji z grupy gonadotropin (zarówno menotropiny jak i technologii alternatywnych) może wymagać nawet dwukrotnego zwiększenia na przestrzeni 3 cykli – z średnio 450-600 IU w pierwszym cyklu do 900-1200 IU w trzecim cyklu leczenia wśród pacjentek z grupą drugą zaburzeń owulacji oraz odpowiednio z 900 IU do 1800 IU wśród pacjentek z HH.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

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

###### 4.5.1.1. Wyniki dla populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania HP-HMG w rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w populacji pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

**Tabela 27. Zestawienie kosztów dla porównania HP-HMG z rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w horyzoncie czasowym 3 miesięcy oraz inkrementalne wartości kosztów w przyjętym horyzoncie czasowym**

Kategoria kosztów	HP-HMG	rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariancie bez uwzględnienia RSS</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		3 548,18
Koszt leku (PLN)		3 548,18
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)		
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN)		
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		

w wariantcie bez uwzględnienia RSS		
Całkowity koszt różniący (PLN)		9 859,65
Koszt leku (PLN)		9 859,65
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)		
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN)		

W wyniku analizy minimalizacji kosztów wykazano, iż koszt zastosowania HP-HMG u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jest wyższy o [ ] od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w perspektywie płatnika publicznego oraz niższy o [ ] w perspektywie wspólnej.

#### 4.5.1.2. Wyniki dla populacji kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania HP-HMG w rFSH $\alpha$  w populacji kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.

**Tabela 28. Zestawienie kosztów dla porównania HP-HMG z rFSH w horyzoncie czasowym 3 miesięcy oraz inkrementalne wartości kosztów w przyjętym horyzoncie czasowym**

Kategoria kosztów	HP-HMG	rFSH
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie bez uwzględnienia RSS</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		1 737,16
Koszt leku (PLN)		1 737,16
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)		
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN)		
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w wariantcie bez uwzględnienia RSS</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		2 452,08
Koszt leku (PLN)		2 452,08
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)		
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN)		

W wyniku analizy minimalizacji kosztów wykazano, iż koszt zastosowania HP-HMG u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu jest wyższy o [ ] od kosztu stosowania rFSH w perspektywie płatnika publicznego oraz niższy o [ ] w perspektywie wspólnej.

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

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Analiza kliniczna nie zawiera RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zarówno we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu jak i stymulacja owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

**Tabela 29. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej**

porównanie	maksymalna CZN za opakowanie technologii wnioskowanej (PLN)	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
<b>Stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu</b>		

Menopur 1200 j.m.	1 142,44	1 632,12
Menopur 600 j.m.	582,00	825,96
<b>Stymulacji owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym</b>		
Menopur 1200 j.m.	1 142,44	3 251,20
Menopur 600 j.m.	582,00	1 650,77

Należy zaznaczyć, że w związku z konstrukcją grupy limitowej obniżenie lub podwyższenie urzędowej ceny któregośkolwiek z porównywanych leków (przy braku zmian w zakresie leku stanowiącego podstawę limitu refundacyjnego) nie będzie miało wpływu na wyniki z perspektywy płatnika publicznego, gdyż koszt dla płatnika zależy od wyznaczonej w grupie limitowej wysokości limitu a nie wyjściowej ceny leku. W związku z tym określono, że cena zbytu netto każdego leku w grupie, kształtująca się na poziomie ceny zbytu netto leku wyznaczającego poziom limitu (z uwzględnieniem PDD) lub powyżej tej ceny stanowi jednocześnie progową cenę zbytu netto. Zatem podane poniżej ceny maksymalne stanowią koszt podstawy limitu uwzględniającego PDD.

**Maksymalna cena zbytu netto** (wyznaczona wg § 5 ust. 4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariantcie podstawowym **z perspektywy NFZ** wyniosła **dla obydwu wskazań**:

- dla produktu Menopur 1200 IU: 1 142,44 PLN;
- dla produktu Menopur 600 IU: 582,00 PLN.

**Maksymalna cena zbytu netto** (wyznaczona wg § 5 ust. 4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariantcie podstawowym **z perspektywy wspólnej** wyniosła:

- **we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu CC**: 825,96 PLN dla produktu Menopur 600 IU oraz 1632,12 PLN dla produktu Menopur 1200 IU;
- **we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym** dla produktu Menopur 600 IU: 1 650,77 PLN oraz dla produktu Menopur 1200 IU: 3 251,20 PLN.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, tj.:

- łącznej dawki leku zużywanej w cyklu leczenia w grupie II zaburzeń owulacji wg WHO,
- kosztu za PDD menotropiny,
- kosztu za PDD folitropiny alfa,
- prawdopodobieństwa zajścia w ciążę chorych leczonych na cykl leczenia.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości w wariantcie bez RSS. Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy oznaczono czcionką **bold**.



Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty (PLN)									
		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna					
		HP-HMG	rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$	Zmiana %	Koszt inkrementalny	HP-HMG	rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$	Zmiana %	Koszt inkrementalny	maksymalna CZN za opakowanie technologii wnioskowanej (PLN)	
										Menopur 1200 j.m.	Menopur 600 j.m.
Wariant podstawowy	nd		3 548,18	nd			9 859,65	nd		3 251,20	1 650,77
Koszt za PDD menotropiny (PLN)	Min: 254,00 / 305,58		3 548,18	-29,0%			9 859,65	-0,4%		3 266,62	1 658,63
	Max: 254,58 / 308,84		3 548,18	+37,0%			9 859,65	0,5%		3 231,79	1 640,88
Koszt za PDD folitropiny (PLN) alfa	Min: 244,51 / 349,44		3 424,16	+1005,0%			9 744,70	2,1%		3 212,83	1 631,23
	Max: 254,38 / 417,43		3 562,33	-114,7%			10 696,94	-15,1%		3 530,64	1 793,13
Łączna dawka leku zużywana w cyklu leczenia grupa I zaburzeń owulacji wg WHO	Min: 3,33		1 900,81	-46,4%			7 534,32	5,9%		4 654,40	2 365,61
	Max: 8,00		4 561,94	+28,6%			11 290,63	-3,6%		2 891,40	1 467,48
Prawdopodobieństwo zajęcia w ciąży chorych leczony na cykl leczenia	Min: 0,25		3 645,73	+2,8%			10 130,72	-2,7%		3 251,20	1 650,77
	Max: 0,30		3 452,60	-2,7%			9 594,07	2,7%		3 251,20	1 650,77

Zmiana wnioskowania analizy odnośnie wyższych kosztów inkrementalnych u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym nastąpiła wyłącznie w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny w perspektywie NFZ, tj. koszt zastosowania HP-HMG jest niższy o [ ] od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  (spadek kosztów inkrementalnych o 114,7%). Przyjęcie pozostałych parametrów w analizie wrażliwości nie prowadziło do zmian wnioskowania w obu perspektywach. Znaczną zmianę kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ, tj. wzrost o 1005,3% zidentyfikowano w przypadku przyjęcia minimalnego kosztu za PDD menotropiny. W perspektywie wspólnej przyjęte parametry nie spowodowały znacznych zmian w kosztach inkrementalnych, wahały się one od -15% do +5,9% i nie spowodowały zmiany wnioskowania odnośnie obniżenia kosztów leczenia dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ .

Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty (PLN)									
		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna					
		HP-HMG	rFSH $\alpha$	Zmiana %	Koszt inkrementalny	HP-HMG	rFSH $\alpha$	Zmiana %	Koszt inkrementalny	maksymalna CZN za opakowanie technologii wnioskowanej (PLN)	
								Menopur 1200 j.m.	Menopur 600 j.m.		
Wariant podstawowy	nd		1 737,16	nd			2 452,08	nd		1 632,12	825,96
Koszt za PDD menotropiny (PLN)	Min: 254,00 / 305,58		1 737,16	-29,0%			2 452,08	-2,8%		1 639,96	829,95
	Max: 254,58 / 308,84		1 737,16	+36,9%			2 452,08	3,6%		1 622,26	820,94
Koszt za PDD folitropiny alfa (PLN)	Min: 244,51 / 349,44		1 676,44	+1005,3%			2 395,79	16,2%		1 593,75	806,41
	Max: 254,38 / 417,43		1 744,09	-114,7%			2 862,00	-118,1%		1 911,56	968,32
Łączna dawka leku zużywana w cyklu leczenia grupa II zaburzeń owulacji wg WHO			1 136,40	-34,6%			1 604,08	34,6%		1 632,12	825,96
			2 556,91	+47,2%			3 609,19	-47,2%		1 632,12	825,96
Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę chorych leczony na cykl leczenia	Min: 0,25		1 771,32	+2,0%			2 500,29	-2,0%		1 632,12	825,96
	Max: 0,30		1 644,55	-5,3%			2 321,36	5,3%		1 632,12	825,96

Zmiana wnioskowania analizy odnośnie wyższych kosztów inkrementalnych u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu nastąpiła wyłącznie w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny w perspektywie NFZ, tj. koszt zastosowania HP-HMG jest niższy od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  (spadek kosztów inkrementalnych o 114,7%). Przyjęcie pozostałych parametrów w analizie wrażliwości nie prowadziło do zmian wnioskowania w obu perspektywach. Znaczną zmianę kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ, tj. wzrost o 1005,0% zidentyfikowano w przypadku przyjęcia minimalnego kosztu za PDD menotropiny. W perspektywie wspólnej w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny obniżenie kosztów dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  uległo zwiększeniu o 118,1%, pozostałe przyjęte parametry nie spowodowały znacznych zmian w kosztach inkrementalnych, wahały się one od -47,2% do +34,6% i nie spowodowały zmiany wnioskowania odnośnie obniżenia kosztów leczenia dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ .

## 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyniki alternatywnych obliczeń własnych Agencji uwzględniające koszt za jednostkę leku, a nie koszt za PDD. Uwzględniono również najnowsze dane z komunikatów DGL dotyczące refundacji poszczególnych gonadotropin.

**Tabela 32. Inkrementalne wartości kosztów dla porównania HP-HMG z rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym na podstawie oszacowań własnych Agencji**

Zmieniony parametr	Koszty (PLN)							
	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	HP-HMG	rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ / rFSH $\alpha$	Zmiana %	Koszt inkrementalny	HP-HMG	rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ / rFSH $\alpha$	Zmiana %	Koszt inkrementalny
<b>populacja kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym</b>								
Wariant podstawowy		3 548,18	nd			9 859,65	nd	
Obliczenia z wykorzystaniem kosztu na jednostkę i aktualnych danych DGL		3 509,83	+426,33%			9 784,82	+1,66%	
<b>populacja kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu</b>								
Wariant podstawowy		1 737,16	nd			2 452,08	nd	
Obliczenia z wykorzystaniem kosztu na jednostkę i aktualnych danych DGL		1 718,38	+426,47%			2 415,44	+13,03%	

W wyniku uwzględnienia alternatywnego założenia dotyczącego kosztu za jednostkę leku inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia technologii alternatywnej lekiem Menopur wzrosły w obu ocenianych wskazaniach w obu perspektywach (w perspektywie NFZ o ok. 426%, natomiast w perspektywie wspólnej o 1,7% w populacji HH oraz o 13% w braku owulacji).

Biorąc pod uwagę, iż w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji obliczono cenę zbytu netto, przy której „koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Powyższe obliczenia mają zastosowanie jedynie do wskazania brak owulacji (gdyż we wskazaniu HH jest tylko jeden refundowany komparator, z którym firma przeprowadziła porównanie i którego wynik jest równy wynikowi przedstawionemu przez wnioskodawcę) oraz jedynie w perspektywie wspólnej.

Założono, iż wszystkie gonadotropiny obecnie refundowane w danym wskazaniu mają podobną skuteczność, więc aby wskazać komparator o najkorzystniejszym współczynniku wykonano zestawienie kosztów terapii. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów terapii każdą gonadotropiną oraz cenę zbytu netto leku Menopur przy której koszt terapii Menopurem jest równy kosztowi terapii poszczególnych gonadotropin.

**Tabela 33 Oszacowanie ceny zbytu netto, przy której koszty terapii menotropiną i technologiami alternatywnymi są równe – wyniki oszacowań własnych Agencji**

Lek	Koszt terapii	Cena zbytu netto leku Menopur	
		600 j.m.	1200 j.m.
<b>Menopur</b>		-	-
Gonal-F	2 443,31	822,92	1626,15
Puregon	1 769,71	588,99	1166,97

Fostimon	1 631,09	540,86	1072,47
----------	----------	--------	---------

Można uznać, że lekiem o najkorzystniejszym współczynniku efektów do kosztów jest Fostimon a więc cena zbytu netto leku Menopur obliczona na podst. art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji wynosi 540,86 PLN dla opakowania 600 j.m. oraz 1072,47 PLN dla opakowania 1200 j.m.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku Menopur (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. W ramach analizy porównywano następujące interwencje:

- grupa I zaburzeń owulacji wg WHO: menotropina (HP-HMG) vs folitropina alfa w połączeniu z lutropiną alfa (rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ ),
- grupa II zaburzeń owulacji wg WHO: menotropina (HP-HMG) vs folitropina alfa (rFSH $\alpha$ ).

Ze względu na wyniki AKL, sugerujące brak istotnej statystycznie przewagi menotropiny nad komparatorami w obydwu wskazaniach, autorzy AE przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów.

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorców). Horyzont czasowy analizy obejmował 3 miesiące. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne ograniczone do kosztów leków. Pozostałe kategorie kosztów uznano za koszty nieróżniące. Średni koszt leczenia chorego w cyklu oszacowano na podstawie danych pochodzących z opinii eksperckiej uzyskanej w wyniku badania ankietowego, m.in. dotyczących uwzględnionego dawkowania oraz przeciętnej liczby dni podawania leków.

##### Wyniki analizy podstawowej

Populacja kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym:

W wyniku analizy minimalizacji kosztów wykazano, iż koszt zastosowania HP-HMG u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jest **wyższy o [ ]** od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  **w perspektywie płatnika publicznego** oraz **niższy o [ ] w perspektywie wspólnej**.

Populacja kobiet z brakiem owulacji (w tym PCOS) pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu:

W wyniku analizy minimalizacji kosztów wykazano, iż koszt zastosowania HP-HMG u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu jest **wyższy o [ ]** od kosztu stosowania rFSH **w perspektywie płatnika publicznego** oraz **niższy o [ ] w perspektywie wspólnej**.

##### Wyniki analizy progowej

**Maksymalna cena zbytu netto** (wyznaczona wg § 5 ust. 4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariantcie podstawowym **z perspektywy NFZ** wyniosła **dla obydwu wskazań:**

- dla produktu Menopur 1200 IU: i [ ]
- dla produktu Menopur 600 IU: [ ]

**Maksymalna cena zbytu netto** (wyznaczona wg § 5 ust. 4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariantcie podstawowym **z perspektywy wspólnej** wyniosła:

- **w wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu CC:** 825,96 PLN dla produktu Menopur 600 IU oraz 1632,12 PLN dla produktu Menopur 1200 IU;

- **we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym** dla produktu Menopur 600 IU: 1 650,77 PLN oraz dla produktu Menopur 1200 IU: 3 251,20 PLN.

### Wyniki analizy wrażliwości

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, tj.:

- łącznej dawki leku zużywanej w cyklu leczenia w grupie II zaburzeń owulacji wg WHO,
- kosztu za PDD menotropiny,
- kosztu za PDD folitropiny alfa,
- prawdopodobieństwa zajścia w ciążę chorych leczonych na cykl leczenia.

#### Populacja kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym:

Zmiana wnioskowania analizy odnośnie wyższych kosztów inkrementalnych u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym nastąpiła wyłącznie w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny w perspektywie NFZ, tj. koszt zastosowania HP-HMG jest **niższy o [ ]** od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  (**spadek** kosztów inkrementalnych o **114,7%**). Przyjęcie pozostałych parametrów w analizie wrażliwości nie prowadziło do zmian wnioskowania w obu perspektywach. Znaczną zmianę kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ, tj. **wzrost o 1005,3%** zidentyfikowano w przypadku przyjęcia minimalnego kosztu za PDD menotropiny. W perspektywie wspólnej przyjęte parametry nie spowodowały znacznych zmian w kosztach inkrementalnych, wahały się one od **-15%** do **+5,9%** i nie spowodowały zmiany wnioskowania odnośnie obniżenia kosztów leczenia dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ .

#### Populacja kobiet z brakiem owulacji (w tym PCOS) pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu:

Zmiana wnioskowania analizy odnośnie wyższych kosztów inkrementalnych u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu nastąpiła wyłącznie w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny w perspektywie NFZ, tj. koszt zastosowania HP-HMG jest **niższy o [ ]** od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  (**spadek** kosztów inkrementalnych o **114,7%**). Przyjęcie pozostałych parametrów w analizie wrażliwości nie prowadziło do zmian wnioskowania w obu perspektywach. Znaczną zmianę kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ, tj. **wzrost o 1005,0%** zidentyfikowano w przypadku przyjęcia minimalnego kosztu za PDD menotropiny. W perspektywie wspólnej w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny obniżenie kosztów dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  uległo **zwiększeniu o 118,1%**, pozostałe przyjęte parametry nie spowodowały znacznych zmian w kosztach inkrementalnych, wahały się one od **-47,2%** do **+34,6%** i nie spowodowały zmiany wnioskowania odnośnie obniżenia kosztów leczenia dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ .

### Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono z uwzględnieniem zmiany podstawy obliczeń kosztu substancji czynnej. Podejście obejmujące szacunki oparte na kosztach za PDD zastąpiono szacunkami opartymi o koszt jednostki leku. Ponadto, w obliczeniach wykorzystano uaktualnione udziały w rynku poszczególnych technologii oszacowane na podstawie nowo opublikowanych komunikatów DGL.

W wyniku uwzględnienia alternatywnego założenia dotyczącego kosztu za jednostkę leku inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia technologii alternatywnej lekiem Menopur **wzrosły** w obu ocenianych wskazaniach w obu perspektywach (**w perspektywie NFZ** o ok. **426%**, natomiast **w perspektywie wspólnej** o **1,7%** w populacji HH oraz o **13%** w braku owulacji).

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji, przedstawiono zestawienie kosztów terapii każdą gonadotropiną oraz cenę zbytu netto leku Menopur przy której koszt terapii Menopurem jest równy kosztowi terapii poszczególnych gonadotropin. Na podstawie oszacowań Agencji można uznać, że lekiem o najkorzystniejszym współczynniku efektów do kosztów jest produkt Fostimon, a więc **cena zbytu netto obliczona na podst. art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji wynosi 540,86 PLN dla opakowania 600 j.m. oraz 1072,47 PLN dla opakowania 1200 j.m.** Powyższe obliczenia mają zastosowanie jedynie do wskazania brak owulacji.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Menopur (menotropina) stosowanego w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu (zaburzenia owulacji gr. II wg WHO) oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (HH, zaburzenia owulacji gr. I wg WHO) w ramach *Wykazu leków refundowanych* (lek dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

W analizie wnioskodawcy dane dotyczące dwóch analizowanych populacji, tj. populacji kobiet z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła odpowiedź na wcześniejsze leczenie cytrynianem klomifenu oraz dane o liczbie kobiet cierpiących na hipogonadyzm hipogonadotropowy zaczerpnięto z publikacji dotyczących leczenia niepłodności. Poniżej przedstawiono schemat kalkulacji populacji docelowej:

- danymi wyjściowymi do oszacowania populacji był Stan ludności Polski na dzień 31.12.2013 oraz liczba kobiet w wieku 18-40 lat (na podstawie publikacji GUS);
- z materiałów konferencyjnych FAMWELL zaczerpnięto odsetek 80% kobiet, które podejmują decyzję o posiadaniu dziecka oraz odsetek kobiet zauważających problem niepłodności, tj. 55% kobiet planujących posiadanie dziecka;
- w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla uwzględnienia w modelu elektronicznym do BIA założenia o odsetku 11% wśród kobiet zauważających problem niepłodności, jaki stanowią kobiety w związkach dotkniętych niepłodnością; nie podano również źródła tych danych – przyjęcie takiego założenia może prowadzić do niedoszacowania populacji docelowej, dodatkowo, należy zauważyć, iż w wariancie maksymalnym jako alternatywne założenie przyjęto odsetek pacjentek w związkach dotkniętych niepłodnością na poziomie 12% – przyjęcie wartości różniącej się tylko o 1% od wartości w analizie podstawowej nie prowadzi do sprawdzenia wpływu tego założenia na wyniki;
- na publikacjach Kotowska 2013 oraz Ledwig 2012 oparto liczbę kobiet szukających wsparcia medycznego w przypadku zauważonego problemu niepłodności (19% kobiet w związkach dotkniętych niepłodnością);
- na podstawie publikacji Pawelczyk 2014 oraz Rekomendacji Sekcji Płodności i Niepłodności PTG przyjęto procentowe dane epidemiologiczne dotyczące udziału bezpłodności jako czynnika kobiecego w populacji osób bezpłodnych (40% par oraz dodatkowo 20% niepłodności spowodowanych czynnikiem mieszanym) oraz odsetka kobiet, u których niepłodność jest związana jest z zaburzeniami owulacji (35%);
- w wyniku powyższych założeń oszacowano, iż:
  - wielkości populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (grupa WHO I) wynosi 1% kobiet w związkach, u których występują zaburzenia owulacji;
  - wielkości populacji kobiet z brakiem owulacji powiązanych z zespołem policystycznych jajników (grupa WHO II) wynosi 53% kobiet w związkach, u których występują zaburzenia owulacji;
  - wielkości populacji kobiet z brakiem owulacji powiązanych z innymi czynnikami wynosi 20%, u których występują zaburzenia owulacji;

Warianty minimalny i maksymalny oparto na przyjęciu skrajnych wartości przedziału procentowej liczebności kobiet podejmujących decyzję o posiadaniu dziecka (75%, 83%) oraz procentowej liczebności kobiet będących w związkach, które dotknięte są problemem niepłodności (10%, 12%). Wnioskodawca zaznaczył

także, iż czynnikiem decydującym o wzroście liczby pacjentek w populacji docelowej będzie wzrost liczby osób decydujących się na szukanie pomocy u specjalisty.

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę na potrzeby przygotowania opracowania założono, iż wnioskowany lek przejmie część udziałów w populacji docelowej, leczonej obecnie z zastosowaniem uwzględnionych komparatorów. W przypadku kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (grupa WHO I) lek Menopur przejmie 100% rynku, natomiast w populacji kobiet z brakiem owulacji powiązany m.in. z zespołem policystycznych jajników (grupa WHO II) przejmie udziały od folitropiny alfa i beta w odpowiednio 15% i 9%.

W poniższej tabeli zestawiono szacunki ekspertów klinicznych, którzy przekazali do Agencji swoje opinie w sprawie refundacji substancji menotropina we wnioskowanych wskazaniach.

**Tabela 34 Liczebność populacji docelowej wskazanej przez ekspertów klinicznych**

Wskazanie		Zapadalność	Chorobowość	Liczba/odsetek osób, która będzie stosować wnioskowany lek.
Brak owulacji	Przyczyna: PCOS	6%	1%	10% z kobiet z PCOs starających się o ciążę
	Inna przyczyna	1%	0,2%	10% kobiet bez PCOs bez jajczkowania, starających się o ciążę
Hipogonadyzm hipogonadotropowy		choroba rzadka	b.d.	100% kobiet starających się o ciążę
Brak owulacji	Przyczyna: PCOS	Brak danych dla Polski	Brak wiarygodnych danych dla Polski. Około 8-15% kobiet w wieku rozrodczym ma PCOS. Nie wszystkie SA nieplodne i nie wszystkie nieplodne podejmują leczenie. Można założyć, że ok. 200000 kobiet wymaga indukcji jajczkowania. Lekiem pierwszego rzutu jest cytrynian klomifenu. U około 20-30% stwierdza się oporność na Ten lek. Zatem około 40000-60000 pacjentek może wymagać indukcji jajczkowania rekombinowanymi FSH. Jednak skuteczność indukcji jajczkowania mierzona ilością uzyskanych ciąż wynosi około 30% i potrzebne są kolejne cykle indukcji.	Brak wiarygodnych danych. 80-90% preparaty uFSH/recFSH 10-20% preparaty hMG
	Inna przyczyna	Brak danych dla Polski	Brak wiarygodnych danych dla Polski. W tej grupie dominuje hiperprolaktynemia jako przyczyna braku jajczkowania. Gonadotropiny nie SA w tej grupie lekami rekomendowanymi.	0-5%
Hipogonadyzm hipogonadotropowy		Brak danych dla Polski	Brak danych dla Polski	80%

W procesie weryfikacji przedłożonych przez wnioskodawcę oszacowań Agencja zwróciła się także do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań leków, stosowanych w przedmiotowych rozpoznaniach. Dnia 5.03.2015 r. pismem znak: DGL.036.28.2015 W.06620.ALA otrzymano od NFZ dane, które zaprezentowano w tabeli poniżej. Należy zwrócić uwagę na fakt, że refundacja wymienionych gonadotropin obejmuje również inne wskazania poza wnioskowanymi (w tym ART), a zatem populacja docelowa dla menotropiny we wnioskowanym wskazaniu jest mniejsza niż przedstawiona. Ponadto, z danych wynika, że część pacjentek poddawana jest terapii więcej niż jedną gonadotropiną (liczba nr PESEL przyjmujących poszczególne substancje jest większa niż liczba nr PESEL przyjmująca gonadotropiny ogółem).

**Tabela 35 Populacja pacjentek poddawana terapii substancjami stosowanymi w stymulacji owulacji – dane NFZ**

Rok	Substancja czynna	liczba PESELi	ilość wydanego leku	kwota refundacji
2010	clomifeni citras	45 359	106 322	878 566,75
2011		44 608	105 062	866 872,98
2014 <sup>1</sup>	folitropina alfa	2 946	8 396	3 482 459,36
	folitropina beta	1 095	3 239	1 523 824,12
	urofolitropinum	797	11 307	731 484,08
	gonadotropiny ŁĄCZNIE	4 562	22 942	5 737 767,56

<sup>1</sup>wstępne dane za 2014 rok

[źródło: pismo z dnia 5.03.2015 r. znak: DGL.036.28.2015 W.06620.ALA]

Dla uzyskania pełnej przejrzystości informacji dotyczących populacji zdefiniowanej we wnioskach refundacyjnych produktów Menopur, poniżej zestawiono oszacowania autorów analiz dotyczących technologii alternatywnych dla menotropiny w procesach weryfikacji uprzednio prowadzonych w Agencji. Ocena Agencji dotyczyła produktu Puregon (folitropina beta), Gonal-F (folitropina alfa) oraz Fostimon (urofolitropina), których wnioskowane wskazania pokrywały się w części z aktualnie rozpatrywanymi wskazaniami dla produktów Menopur.

**Nr: AOTM-4350-26/2013 Puregon (folitropina beta) we wskazaniach:**

- 1) kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz
- 2) **brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu**

**Nr: AOTM-OT-4350-8/2014 Fostimon (urofolitropina) we wskazaniach:**

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



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Nr: AOTM-OT-4350-5/2014 Gonal-f (folitropina alfa) 75 IU i 900 IU we wskazaniach:

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące liczebności populacji docelowej dla substancji uznanych za technologie alternatywne dla menotropiny, pochodzące z opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Dane te zostały uzyskane na potrzeby procesów weryfikacji analiz, dotyczących produktu Puregon (folitropina beta), Gonal F (folitropina alfa), Fostimon (urofolitropina) we wskazaniach zbliżonych do przedmiotowych dla niniejszej AWA.

### Zestawienie szacunków ekspertów – Puregon

Tabela 39 Liczebność populacji docelowej wskazanej przez ekspertów klinicznych

Wskazanie			
b) Brak owulacji w tym zespół policystycznych jajników (ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS, u kobiet u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu	Zapadalność	-	Brak danych dla Polski.
	Chorobowość	-	Brak wiarygodnych danych dla Polski. Około 8- 15% kobiet w wieku rozrodczym ma PCOS. Nie wszystkie są nieplodne i nie wszystkie nieplodne podejmują leczenie. Można założyć, że około 200000 kobiet wymaga indukcji jajczkowania. Lekiem pierwszego rzutu jest cytrynian klomifenu. U około 20-30% stwierdza się oporność na ten lek. Zatem około 40000 - 60000 pacjentek może wymagać indukcji jajczkowania rekombinowanym FSH. Jednak skuteczność indukcji jajczkowania mierzona ilością uzyskanych ciąż wynosi około 30% i potrzebne są kolejne cykle indukcji.
	Liczba/odsetek osób stosujących: Puregon	Około 4000 cykli rocznie czyli ok 2 tys pacjentek.	Brak danych.  Lekami z wyboru są folitropina alfa lub beta. Finansowanie folitropiny beta może przyczynić się do większego jej stosowania. Dlatego teoretycznie około 30% chorych z PCOS.

### Zestawienie szacunków ekspertów – Gonal-f

Tabela 40. Liczebność populacji docelowej wskazanej przez ekspertów klinicznych

Parametr	Brak owulacji (w tym PCOS) u kobiet, które, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu	Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych ART	W stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, u kobiet z niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z LH
<b>Dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński</b>			
Zapadalność	„Brak wiarygodnych danych epidemiologicznych”	„10 011 cykli IVF raportowanych w 2011 r. do Sekcji Płodności i Niepłodności” PTG. „Faktyczne zapotrzebowanie może wynosić około 20 000-25 000 cykli rocznie. Obecnie obserwujemy wzrost liczby cykli ze względu na finansowanie programów zapłodnienia pozaustrojowego w ramach programu MZ”.	„Brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących” HH „u kobiet. Szacuje się, że co roku może rodzić się około 5-10 kobiet z HH.”
Chorobowość	„Brak wiarygodnych danych epidemiologicznych. Szacuje się, że anowulacja i zespół PCOS występuje u około 8-10% kobiet w wieku rozrodczym, z czego opornych na cytrynian klomifenu jest około 20%, co może dać łącznie około 10-20 tys. kobiet.”	„Brak badań epidemiologicznych. Niepłodność występuje u około 10-18% par w wieku rozrodczym (20-44 r.ż.): techniki IVF mogą być jedyną szansą leczenia w przypadku kilku procent par w wieku rozrodczym (dane szacunkowe).”	„Ogółem w kraju może występować 800-1200 kobiet z HH”

Liczba/odsetek stosujących	„Konsultant nie posiada odpowiednich danych oceniających częstość stosowania gonadotropiny w opisanym wskazaniu. Może być stosowany w większości przypadków anowulacji.”	„Konsultant nie posiada odpowiednich danych oceniających udział w rynku. Może być stosowany prawie we wszystkich cyklach IVF.”	„Konsultant nie posiada odpowiednich danych oceniających częstość stosowania gonadotropiny w opisanym wskazaniu.”
Zapadalność	6 tys.	21 tys. – dane wynikają tylko z własnych szacunków	200
Chorobowość	4 tys.	4 tys.	100
Liczba/odsetek stosujących	2 tys.	6 tys.	50 w połączeniu z preparatami zawierającymi aktywność LH

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

### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego tj. NFZ oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i pacjenta.

### Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym (maj 2015 r.- kwiecień 2017 r.).

### Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

- Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- scenariusz nowy zakłada sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w zaburzeniach owulacji gr. II wg WHO i w gr I wg WHO.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej.

W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w już istniejącej grupie limitowej z ryczałtowym poziomem odpłatności.

Udziały w scenariuszu istniejącym zostały oszacowane na podstawie dostępnych danych DGL NFZ, natomiast udziały w scenariuszu nowym zostały oszacowane na podstawie opinii ekspertów klinicznych, do których wnioskodawca wystąpił z prośbą o opinie.

**Tabela 41. Udziały w rynku poszczególnych gonadotropin**

Gonadotropina/ wskazanie	menopur	folitropina alfa	folitropina beta	urolitropina	koryfolitropina alfa
Scenariusz istniejący					
<b>WHO I (HH)</b>	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>WHO II</b>	0,00%	63,60%	24,31%	12,09%	0,00%
Scenariusz nowy					
<b>WHO I (HH)</b>	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>WHO II</b>	11,77%	54,10%	22,03%	12,09%	0,00%

### Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Pozostałe koszty tj. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty podania leku uznano za koszty nieróżniące.

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

"Jako ograniczenie należy wskazać przyjęcie udziałów technologii medycznych w rynku w oparciu o dane refundacyjne z tylko jednego miesiąca, dla którego dane te były dostępne. Należy jednak przyjąć, że są to najlepsze dostępne dane, na podstawie których możliwe było oszacowanie parametrów do analizy."

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy****Tabela 42. 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?	?	Patrz komentarz pod tabelą
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	W obliczeniach własnych Agencji wzięto pod uwagę dane z najnowszych dostępnych komunikatów DGL.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Brak dokładnego uzasadnienia dla udziałów w scenariuszu nowym.
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 otrzymano danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

## Populacja

Na podstawie porównania oszacowania wnioskodawcy oraz oszacowań wykonanych w ramach oceny technologii alternatywnych, jak również na podstawie oszacowań ekspertów klinicznych wydaje się, iż populacja przedstawiona przez wnioskodawcę jest niedoszacowana.

Sposób oszacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę budzi wątpliwości, a w szczególności sposób przejścia z liczby kobiet podejmujących decyzję o posiadaniu dziecka do liczby kobiet w związkach dotkniętych niepłodnością. Wątpliwości budzi przyjęty odsetek kobiet zauważających problem niepłodności (55%) oraz odsetek kobiet w związkach dotkniętych niepłodnością (11%).

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż szacunki dotyczące populacji wnioskowanej w warunkach polskich są obciążone dużymi ograniczeniami ze względu na brak wiarygodnych danych. Dodatkowo, w ocenianym problemie decyzyjnym wielkość populacji docelowej nie jest parametrem, który determinuje wysokość inkrementalnych wydatków płatnika. Pacjentki z brakiem owulacji są już w większości leczone refundowanymi lekami, a zatem ewentualne wprowadzenie leku do refundacji nie zwiększy populacji docelowej. Dodanie kolejnej alternatywy dla tych pacjentek w postaci Menopuru będzie miało z kolei dużo większy wpływ na zmianę udziałów w rynku gonadotropin w ramach już ustalonej wielkości całkowitej populacji docelowej.

Potencjalne wzrost całkowitej populacji docelowej może nastąpić w wyniku włączenia pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym obecnie nie leczonych refundowanymi lekami, a leczonych nierefundowanym lekiem Pergoveris. Zgodnie z opiniami ekspertów znaczna część tych pacjentek przejdzie na leczenie lekiem Menopur w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji tego leku. Z uwagi na nieznaczną liczbę takich pacjentek, nieuwzględnienie ich w analizie wpływu na budżet nie będzie miało znaczącego wpływu na wyniki inkrementalne.

## Dawkowanie

Patrz – Rozdz. 4.4., Analiza Ekonomiczna.

## Udziały

Jak opisano powyżej, znaczny wpływ na wyniki inkrementalne płatnika będą miały zmiany udziałów poszczególnych leków w całkowitej populacji docelowej. Biorąc pod uwagę wyniki przedstawione przez ankietowanych ekspertów (zarówno wnioskodawcy jak Agencji), uwzględnione udziały leku Menopur w scenariuszu nowym w populacji kobiet z brakiem owulacji wyliczone przez wnioskodawcę wydają się być zaniżone. W związku z tym Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniające wskazane przez ekspertów udziały leku Menopur równe 30% całkowitej sprzedaży leków uwzględnionych w analizie (w analizie wnioskodawcy przyjęto odsetek równy ok. 12%).

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów Wskazanie: brak owulacji	Roczna liczba pacjentów Wskazanie: hipogonadyzm hipogonadotropowy
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	■ (■; ■)	
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: ■ (■; ■) Rok 2: ■ (■; ■)	Rok 1: ■ ■ Rok 2: ■ ■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	■ (■; ■)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1:0 Rok 2:0	Rok 1:0 Rok 2:0

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: ( ; )	Rok 1: ( ; )
	Rok 2: ( ; )	Rok 2: ( ; )

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leku Menopur	0,00	0,00
Koszty innych leków	10 799 227,23	10 799 227,23
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>10 799 227,23</b>	<b>10 799 227,23</b>
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Koszty leku Menopur	0,00	0,00
Koszty innych leków	14 229 349,65	14 229 349,65
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>14 229 349,65</b>	<b>14 229 349,65</b>

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszty leku Menopur	1 558 349,53	1 558 349,53
Koszty innych leków	9 246 032,02	9 246 032,02
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>10 804 381,55</b>	<b>10 804 381,55</b>
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Koszty leku Menopur	1 881 734,78	1 881 734,78
Koszty innych leków	11 718 938,81	11 718 938,81
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>13 600 673,59</b>	<b>13 600 673,59</b>

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Koszty leku Menopur	1 558 349,53	1 558 349,53
	Koszty innych leków	-1 553 195,20	-1 553 195,20
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>5 154,32</b>	<b>5 154,32</b>
	<b>Perspektywa wspólna</b>		
	Koszty leku Menopur	1 881 734,78	1 881 734,78
	Koszty innych leków	-2 510 410,84	-2 510 410,84
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-628 676,06</b>	<b>-628 676,06</b>	
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Koszty leku Menopur	1 326 470,88	1 326 470,88
	Koszty innych leków	-1 322 083,76	-1 322 083,76
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>4 387,12</b>	<b>4 387,12</b>
<b>Perspektywa wspólna</b>			

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
	Koszty leku Menopur	1 601 737,19	1 601 737,19
	Koszty innych leków	1 881 734,78	1 881 734,78
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-533 328,07</b>	<b>-533 328,07</b>
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Koszty leku Menopur	1 763 027,60	1 763 027,60
	Koszty innych leków	-1 757 196,42	-1 757 196,42
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>5 831,19</b>	<b>5 831,19</b>
	<b>Perspektywa wspólna</b>		
	Koszty leku Menopur	2 128 887,20	2 128 887,20
	Koszty innych leków	-2 839 295,32	-2 839 295,32
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-710 408,12</b>	<b>-710 408,12</b>

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Menopur w analizowanych wskazaniach wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 1,56 mln PLN (1,33 mln PLN; 1,76 mln PLN) w pierwszym i w drugim roku refundacji.

Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej zwiększą się prawdopodobnie (w wariancie minimalnym; maksymalnym) o 5,2 tys. PLN (4,4 tys. PLN; 5,5 tys. PLN) w pierwszym roku refundacji i o tyle samo w drugim roku.

W perspektywie wspólnej natomiast inkrementalne wydatki związane z refundacją ceny leku Menopur w analizowanym wskazaniu wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 1,88 mln PLN (1,60 mln PLN; 2,13 mln PLN) w pierwszym i w drugim roku refundacji.

Łączne wydatki w perspektywie wspólnej w populacji docelowej zmniejszą się prawdopodobnie (w wariancie minimalnym; maksymalnym) o 628,7 tys. PLN (533,3 tys. PLN; 710,4 tys. PLN) w pierwszym i drugim roku refundacji.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę niejasny sposób obliczania ilości PDD przez MZ przy ustalaniu cen na obwieszczeniu zasadnym wydaje się przeprowadzenie obliczeń, w których uwzględnia się koszt na jednostkę leku a nie na koszt za PDD. Dodatkowo należy zaznaczyć, że obecnie opublikowane są dodatkowe 4 komunikaty DGL. Przy uwzględnieniu dodatkowych danych z komunikatów DGL zmieniają się nieznacznie udziały poszczególnych grup leków a także udział poszczególnych prezentacji w danej grupie leków co może mieć nieznaczny wpływ na średni koszt za jednostkę/PDD oraz podział rynku. W obliczeniach własnych uwzględniono również udział leku Menopur w scenariuszu nowym w braku owulacji na poziomie 30% zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych. Ze względu, iż eksperci kliniczni, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinie, stwierdzili, że Menopur przejmie udział pacjentów obecnie leczonych na HH lekami nier refundowanymi, konserwatywnie założono zwiększenie populacji docelowej dla HH o 90%.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – obliczenia własne Agencji [PLN]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Koszty leku Menopur	3 789 498,45	3 789 498,45
	Koszty innych leków	-3 738 263,61	-3 738 263,61
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>51 234,85</b>	<b>51 234,85</b>
	<b>Perspektywa wspólna</b>		



	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
	Koszty leku Menopur	4 576 243,70	4 576 243,70
	Koszty innych leków	-5 629 962,15	-5 629 962,15
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-1 053 718,45</b>	<b>-1 053 718,45</b>

Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej zwiększą się prawdopodobnie o 51,2 tys. PLN w pierwszym i drugim roku refundacji, natomiast w perspektywie wspólnej wydatki zmniejszą o ok. 1,1 mln PLN.

#### 5.4. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

##### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Menopur (menotropina) stosowanego w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu (zaburzenia owulacji gr. II wg WHO) oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (HH, zaburzenia owulacji gr. I wg WHO). Populację docelową, określoną wnioskiem oszacowano na podstawie publikacji dotyczących leczenia niepłodności.

Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta**, w **2-letnim** horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2016 - 2017. Rozpatrywano następujące scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- **Scenariusz nowy** – zakłada sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w zaburzeniach owulacji gr. II wg WHO i w gr I wg WHO.

W analizie uwzględniono jedynie **koszty leków**. Pozostałe koszty tj. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty podania leku uznano za koszty nieróżniące.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 69.1. Lek dostępny będzie w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Udziały w scenariuszu istniejącym zostały oszacowane na podstawie dostępnych danych DGL NFZ, natomiast udziały w scenariuszu nowym zostały oszacowane na podstawie opinii ekspertów klinicznych, do których wnioskodawca wystąpił z prośbą o opinię.

##### Uwagi do założeń BIA wnioskodawcy:

- Liczebności populacji przedstawione przez wnioskodawcę wydają się niedoszacowane, co stwierdzono na podstawie porównania oszacowań zawartych w analizie wnioskodawcy z opiniami ekspertów klinicznych oraz oszacowaniami przedstawionymi w analizach dla technologii alternatywnych.
- Średnia dawka przyjęta przez autorów BIA wnioskodawcy jest zaniżona względem ChPL Menopur. Niemniej jednak średnią dawkę przypadającą na jeden cykl leczenia uznano za zgodną z rutynową praktyką kliniczną, co oparto na informacjach pochodzących z opinii eksperckich uzyskanych przez wnioskodawcę oraz Agencję. Wątpliwość budzi fakt przyjęcia przez wnioskodawcę założenia o jednakowej przeciętnej dawce leku przypadającej na każdy z kolejnych cykli leczenia. Wg eksperta klinicznego na przestrzeni trzech kolejnych cykli średnia dawka każdej z gonadotropin stosowanych w przedmiotowych wskazaniach zwiększa się nawet dwukrotnie.
- W BIA wnioskodawcy nastąpiło prawdopodobne zniżenie udziałów poszczególnych leków w całkowitej populacji docelowej, co wynika z analizy opinii eksperckich uwzględnionych zarówno w BIA wnioskodawcy jak i AWA.

**Wyniki:**

Inkrementalne **wydatki płatnika publicznego** związane z refundacją leku Menopur w analizowanych wskazaniach wyniosą **w wariancie prawdopodobnym** (minimalnym; maksymalnym) **1,56 mln PLN** (1,33 mln PLN; 1,76 mln PLN) w pierwszym i w drugim roku refundacji.

Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej zwiększą się prawdopodobnie (w wariancie minimalnym; maksymalnym) o **5,2 tys. PLN** (4,4 tys. PLN; 5,5 tys. PLN) w pierwszym roku refundacji i o tyle samo w drugim roku.

**W perspektywie wspólnej** natomiast inkrementalne wydatki związane z refundacją ceny leku Menopur w analizowanym wskazaniu wyniosą **w wariancie prawdopodobnym** (minimalnym; maksymalnym) **1,88 mln PLN** (1,60 mln PLN; 2,13 mln PLN), zarówno w pierwszym jak i w drugim roku refundacji.

Łączne wydatki w perspektywie wspólnej w populacji docelowej **zmniejszą się** prawdopodobnie (w wariancie minimalnym; maksymalnym) o **628,7 tys. PLN** (533,3 tys. PLN; 710,4 tys. PLN) w pierwszym i drugim roku refundacji.

**Obliczenia własne Agencji:**

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono z uwzględnieniem zmiany podstawy obliczeń kosztu substancji czynnej. Podejście obejmujące szacunki oparte na koszcie za PDD zastąpiono szacunkami opartymi o koszt jednostki leku. Ponadto, w obliczeniach wykorzystano uaktualnione udziały w rynku poszczególnych technologii oszacowane na podstawie nowo opublikowanych komunikatów DGL oraz opinii uzyskanych na prośbę Agencji od ekspertów klinicznych.

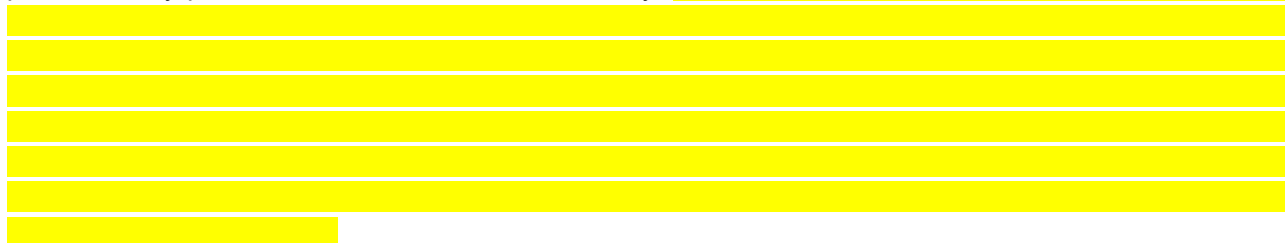
Z oszacowań własnych Agencji wynika, że łączne **wydatki płatnika publicznego** w populacji docelowej **zwiększą się** prawdopodobnie o **51,2 tys. PLN** w pierwszym i drugim roku refundacji, natomiast **w perspektywie wspólnej** wydatki **zmniejszą o ok. 1,1 mln PLN**.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Szczegóły dotyczące grupy limitowej objętej przedmiotowym RSS oraz jego konstrukcji – patrz Rozdz. 2.7. BIA wnioskodawcy.

W związku z brakiem potwierdzonych informacji na temat rzeczywistych warunków funkcjonującego już w grupie limitowej 69.1 RSS, niemożliwa jest rzetelna ocena realnego wpływu na budżet NFZ decyzji o finansowaniu menotropiny we wnioskowanych wskazaniach. Opierając się jednak na informacjach zawartych w BIA wnioskodawcy w Agencji stwierdzono, że objęcie decyzji o refundacji produktów Menopur opisanymi wyżej warunkami RSS stanowi zabezpieczenie dla budżetu płatnika publicznego, skutecznie zapobiegające nieprzewidzianemu wzrostowi wydatków, przekraczających wariant maksymalny oszacowań przedstawiony przez autorów AE i BIA wnioskodawcy.



Powyższe świadczy także o prawidłowym podejściu autorów analiz wnioskodawcy związanym z brakiem konieczności przedstawiania wyników AE i BIA w wariantach z uwzględnieniem RSS.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na zmianie sposobu finansowania leków Baraclude (obecnie grupa limitowa 1051.2) i Viread (obecnie grupa limitowa 1051.0), tak aby były one finansowane w jednej grupie limitowej, przy czym nowy limit finansowania miałby być ustalony na cenie produktu Viread. Dodatkowo, uwzględniono możliwość objęcia refundacją w ramach tej wspólnej grupy limitowej leku Hepsera (adefowir). Rozwiązanie to oparto na stanowisko Rady Przejrzystości AOTM nr 196/2013 z dnia 23 września 2013 dotyczące oceny leku Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”.

W analizie uwzględniono horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi analizy wpływu na budżet, tj. okres od maja 2015 do kwietnia 2017. Limit finansowania w przypadku utworzenia jednej wspólnej grupy limitowej ustalono na cenie produktu Baraclude tabl., 1 mg. Założono również, iż proponowane rozwiązania nie spowodują wzrostu wielkości populacji docelowej. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej.

**Tabela 48. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln PLN]**

Wariant	maj 2015 - kwiecień 2016	maj 2016 - kwiecień 2017	Suma na okres analizy
<b>Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika</b>			
Wariant minimalny	0,004	0,004	0,01
Wariant prawdopodobny	0,005	0,005	0,01
Wariant maksymalny	0,006	0,006	0,01
<b>Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej – wielkość uwolnionych środków</b>			
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej	-16,26	-11,54	-27,79
<b>Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia</b>			
Wariant maksymalny	-16,25	-11,53	-27,78

W wyniku wdrożenia rozwiązania zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej w budżecie płatnika uwolnione zostaną środki w wysokości ok. 28 mln PLN w horyzoncie analizy, które pokryją dodatkowe wydatki płatnika wykazane w analizie wpływu na budżet w wyniku objęcia refundacją leku Menopur we wnioskowanym wskazaniu.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24 lutego 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących wykorzystania menotropiny w postępowaniu terapeutycznym we wskazaniach określonych we wniosku.

W toku wyszukiwania odnaleziono cztery dokumenty (dwa polskie, jeden brytyjski i jeden amerykański) odnoszące się bezpośrednio do ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej. Większość spośród wszystkich zidentyfikowanych rekomendacji nie różnicuje gonadotropin na ich poszczególne preparaty, przypisując im tą samą lub zbliżoną efektywność kliniczną. Dwie rekomendacje polskich towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (2012) oraz Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (2011)) zostały przedstawione w formie jednego stanowiska, ze względu na fakt identycznego podejścia do procesu terapeutycznego w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), Polska, 2012/ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTMR), Polska, 2011</b>	Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności	Konsensus ekspertów uzyskany w oparciu o badania kliniczne o najwyższej jakości oraz doświadczenia własne płynące z praktyki klinicznej ekspertów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ludzka gonadotropina menopauzalna hMG zalecana jest w stymulacji jajczkowania wśród pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (hipogonadyzm hipogonadotropowy).</li> <li>Stosowanie preparatów z grupy gonadotropin (menopauzalne i rekombinowane) rekomendowane jest w celu indukcji monoowulacji u kobiet z PCOS. Nie sprecyzowano przy tym, w której linii leczenia zalecane jest stosowanie gonadotropin.</li> </ul>
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2013</b>	Płodność – ocena i leczenie osób z problemami związanymi z płodnością	Rekomendacje oparte o najwyższej jakości dostępne dowody naukowe.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ludzka gonadotropina menopauzalna (hMG) rekomendowana jako opcja terapeutyczna w I grupie zaburzeń owulacji wg WHO; nie wyszczególniono rekomendacji dla HH.</li> <li>Stosowanie gonadotropin rekomendowane jest jako jedna z opcji terapeutycznych wśród kobiet z II grupą zaburzeń owulacji wg WHO.</li> <li>Stosowanie adjuwantowego leczenia hormonalnego GnRH i/lub HMG w celu indukcji owulacji wśród kobiet z PCOS nieodpowiadających na leczenie CC nie jest zalecane – nie poprawia ono współczynnik uzyskanych ciąży.</li> </ul>
<b>American Society for Reproductive Medicine (ASRM), USA, 2008</b>	Zastosowanie egzogennych gonadotropin wśród kobiet z brakiem owulacji	Konsensus ekspertów komitetu poparty dowodami naukowymi dotyczącymi zastosowania gonadotropin.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ludzka gonadotropina menopauzalna (hMG) rekomendowana jako opcja terapeutyczna u kobiet z brakiem owulacji związanym z PCOS; hMG uznana za tak samo skuteczny preparat gonadotropin jak inne FSH.</li> <li>We wskazaniu indukcja owulacji u niepłodnych kobiet z brakiem owulacji w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego nie zastosowano rozróżnienia na poszczególne preparaty gonadotropin.</li> </ul>

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Menopur

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2001, 2007, 2012, 2013</b>	Menopur 75 IU, Menopur 150 IU oraz Menopur 600 IU we wskazaniach: - leczenie niepłodności spowodowanej brakiem owulacji spowodowanej zaburzeniami przysadki oraz innymi zaburzeniami owulacji; - indukcja owulacji w trakcie procedury	<u>Rekomendacja pozytywna.</u> Komisja rekomenduje włączenie produktu Menopur na listę leków refundowanych do stosowania we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Stosowanie ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej uznano za istotne w procesie leczenia niepłodności. Uznaje się, że wszystkie ocenione prezentacje leku są tak samo skuteczne.

	zapłodnienia pozaustrojowego; - zaburzenia owulacji spowodowane niewystarczającą produkcją śluz; - stosowanie u mężczyzn w skojarzeniu z hCG.	
--	---	--

**Tabela 51 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące menotropiny (Menopur) we wnioskowanych wskazaniach - podsumowanie**

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
<b>kliniczne</b>	Polska	PTG 2012/ PTMR 2011	+			rFSH i LH w HH (stymulacja jajczkowania)
	Europa	ESHRE 2008	+			gonadotropiny w PCOS (indukcja owulacji) – II linia leczenia
	Anglia i Walia	NICE 2013		+		gonadotropiny z LH w zaburzeniach owulacji typu I wg WHO (HH – indukcja owulacji), gonadotropiny w zaburzeniach owulacji typu II wg WHO (PCOS – indukcja owulacji) – II linia leczenia; HMG nie jest zalecane w ramach terapii adjuwantowej
	Hong-Kong	HKCOG 2012/2011	+			gonadotropiny w braku owulacji (indukcja owulacji) – II linia leczenia, FSH z LH w HH (indukcja owulacji)
	Australia	PCOSAA 2011	+			gonadotropiny w PCOS ((indukcja owulacji) – I lub II linia leczenia
	Kanada	SOGC 2010	+			gonadotropiny w PCOS (indukcja owulacji) – II linia leczenia
	USA	ACOG 2009	+			gonadotropiny w PCOS (indukcja owulacji) – II linia leczenia
		ASRM 2008	+			gonadotropiny w PCOS i w HH razem z LH (indukcja owulacji)
<b>refundacyjne</b>	Francja	HAS, 2013, 2012, 2007, 2001	+			-

10. *Opinie ekspertów*Tabela 52. *Opinie polskich ekspertów*

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
[REDAKTOWANE]	„Menopur jest lekiem skutecznym w indukcji jajczkowania u osób z hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Jednoczesne podawanie FSH i LH jest warunkiem rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet, które z przyczyn wrodzonych lub nabytych nie posiadają możliwości samoistnej syntezy gonadotropin przysadkowych. Preparat ten jest również stosowany w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach rozrodu wspomaganego medycznie.”	„Nie dotyczy”	„Indukcja jajczkowania za pomocą preparatu zawierającego zarówno FSH jak i LH powinna być finansowana ze środków publicznych”
[REDAKTOWANE]	„Menotropina jest skutecznie stosowana w celu monofolukularnej indukcji jajczkowania u pacjentek z zespołem policystycznych jajników oraz u pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.”	„Dostępne są inne leki (interwencje) stosowane w celu stymulacji jajczkowania, w których nie stosuje się Menopuru, a które zapewniają co najmniej równą skuteczność terapeutyczną. Interwencje te są porównywalne w zakresie efektywności kosztowej, jednak nie są finansowane ze środków publicznych. Menopur (menotropinum), Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m. FSH + 1200 j.m. LH, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika zawiera całkowitą dawkę gonadotropin wyższą od potrzebnej do uzyskania efektu terapeutycznego. Zatem część leku może pozostać niewykorzystana.”	„Jestem zwolennikiem finansowania menotropiny (Menopur (menotropinum), Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m. FSH + 600 j.m. LH, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika), ze środków publicznych u kobiet z brakiem owulacji na tle zespołu policystycznych jajników, <b>u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz u pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.</b> ”

## 11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Menopur 600			Menopur 1200		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Belgia	100%	100% refundacji w in vitro	nie	100%	100% refundacji w in vitro	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
<b>Chorwacja</b>	<b>brak danych</b>					
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Dania	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	<b>100%</b>	<b>100% refundacji bez ograniczeń</b>	<b>nie</b>	<b>100%</b>	<b>100% refundacji bez ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Francja	100% refundacji we wskazaniu niedoczynność przysadki, ciężkie zaburzenia czynności gonad; 35% refundacji w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach	100% refundacji we wskazaniu niedoczynność przysadki, ciężkie zaburzenia czynności gonad; 35% refundacji w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach	nie	100% refundacji we wskazaniu niedoczynność przysadki, ciężkie zaburzenia czynności gonad; 35% refundacji w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach	100% refundacji we wskazaniu niedoczynność przysadki, ciężkie zaburzenia czynności gonad; 35% refundacji w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach	nie
<b>Grecja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Hiszpania	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Holandia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Islandia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Liechtenstein	Pacjent płaci pierwsze 2100 ISK, pozostała część leku jest refundowana	refundacja bez ograniczeń	nie	Pacjent płaci pierwsze 2100 ISK, pozostała część leku jest refundowana	refundacja bez ograniczeń	nie
<b>Litwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>



## Brak owulacji oraz hipogonadyzm hipogonadotropowy

Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
<b>Łotwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
<b>Portugalia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Rumunia	100%	100% refundacji	nie	100%	100% refundacji	nie
<b>Słowacja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie</b>
Słowenia	100%	Ograniczenie preskrypcji do ginekologów. Wskazania: IVF, niedrożność jajowodów i endometrioza w obszarze miednicy mniejszej, leczenie niepłodności u mężczyzn, oznaczenia immunologiczne niepłodność idiopatyczna	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Szwecja	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
<b>Węgry</b>	<b>100%</b>	<b>100% refundacji</b>	<b>nie</b>	<b>100%</b>	<b>100% refundacji</b>	<b>nie</b>
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Menopur 600 jest finansowany w 13 krajach, a Menopur 1200 jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Jedynym krajem ograniczającym zakres wskazań objętych refundacją jest Belgia, gdzie przedmiotowy lek finansowany jest wyłącznie w ramach procedury *in vitro*. W większości z krajów produkty lecznicze Menopur są finansowane w 100%. Wyjątkiem jest Finlandia, gdzie wszystkie zarejestrowane wskazania są refundowane w 35%, poza niedoczynnością przysadki, która jest finansowana w 100%. W żadnym z tych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Wnioskowany lek w obydwu dawkach finansowany jest w dwóch krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>9</sup> (w tabeli oznaczone pogrubioną czcionką), w 5 krajach nie jest finansowany ze środków publicznych, a dla jednego kraju (Chorwacji) nie przedstawiono takich informacji.

---

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

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 08.01.2015 r. znak: MZ-PLR-4610-956(3)/MKR/14 oraz MZ-PLR-4610-956(4)/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 600+600 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812981**

oraz

- **Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 1200+1200 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 2 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812905;**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniach:

- „Brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli.
- Stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli.”

### Problem zdrowotny

Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu

Brak owulacji jest definiowany jako 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) i jest określany jako jajnikowy czynnik niepłodności. Mimo tego, że zaburzenia owulacji mogą być powodowane przez szereg czynników, większość przypadków powodowana jest przez nierównowagę poziomu żeńskich hormonów płciowych. W dużej liczbie przypadków przyczyną może być zespół policystycznych jajników (PCOS). Istnieje cały zakres różnorodnych klinicznie stanów między brakiem owulacji a normalną owulacją. Szacuje się, że u ok. 40% nastoletnich kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego diagnozowany jest PCOS.

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zajść w ciążę, należy farmakologicznie indukować monoowulację, co składa się na pierwszy, podstawowy etap postępowania w leczeniu niepłodności. Sposób indukcji owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania.

### Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Zespoły hipogonadyzmu hipogonadotropowego spowodowane są brakiem wydzielania gonadotropin na skutek uszkodzenia lub zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-przysadkowej. Klinicznie zespoły te manifestują się niewydolnością jajników wskutek pierwotnej niewydolności układu podwzgórzowo-przysadkowego. Zespoły hipogonadyzmu hipogonadotropowego są uznane za chorobę rzadką, tj. występującą u mniej niż 5 na 10 000 osób. HH charakteryzuje się niepełnym rozwojem lub brakiem czynności jajników, co objawia się pierwotnym (także brak głównych cech pokwitania) lub wtórnym brakiem miesiączki. U chorych stwierdza się małe stężenie gonadotropin (LH i FSH), co jest wynikiem niedoboru GnRH.

U pacjentek chcących zajść w ciążę jajczkowanie należy indukować farmakologicznie, podając: pulsacyjnie GnRH oraz gonadotropiny (dawka co najmniej 150 j.m. FSH i 75 j.m. LH).

## Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w analizach jako komparatory dla menotropiny wybrał: folitropinę alfa, folitropinę beta i urofolitropinę w populacji kobiet brakiem owulacji (w tym zespół policystycznych jajników), u których nie uzyskano pozytywnej reakcji po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz folitropinę alfa w skojarzeniu z LH w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Komparatory dobrano prawidłowo. Odzwierciedlają one aktualną praktykę kliniczną, co zostało potwierdzone zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych.

### Skuteczność kliniczna

Dla uzyskania informacji na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa menotropiny w zestawieniu z jej aktywnymi komparatorami – rFSH $\alpha$ , rFSH $\beta$  i urofolitropiną we wskazaniu brak owulacji oraz rFSH $\alpha$  + LH we wskazaniu hipogonadyzm hipogonadotropowy, przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych. W jego wyniku zidentyfikowano dwie próby kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu:

- **Platteau 2006** (oraz Arce 2011) – bezpośrednie porównanie **HP-HMG vs rFSH $\alpha$**  we wskazaniu stymulacja owulacji kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi na leczenie cytrynianem klomifenu;
- **Carone 2012** – bezpośrednie porównanie **HP-HMG vs rFSH $\alpha$  + LH $\alpha$**  we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Nie odnaleziono dowodów naukowych, porównujących HP-HMG z pozostałymi ze zdefiniowanych komparatorów.

### Wyniki analizy skuteczności:

Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu:

Na podstawie danych z próby klinicznej Platteau 2006 (oraz jego retrospektywnej analizy Arce 2011) stwierdzono istotną statystycznie **wyższą korzyść z zastosowania HP-HMG** nad rFSH $\alpha$  w zakresie:

- mniejszej szansy przedwczesnego porodu (**OR: 0,14 (95%CI: 0,02; 0,92)**);
- wyższego stężenia FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG (**OR: 2,00 (95%CI: 1,32; 2,68)**).

Istotnie statystycznie **niższa skuteczność HP-HMG** w porównaniu do rFSH $\alpha$  została zaobserwowana względem:

- liczby pęcherzyków pod koniec stymulacji o średnicy 12-16 mm (**OR: -0,90 (95%CI: -1,73; -0,07)**);
- liczby pęcherzyków pod koniec stymulacji o średnicy 15-16 mm (OR: brak danych; **p<0,05** – informacja z publikacji Platteau 2006).

Nie zidentyfikowano różnic istotnych statystycznie w zakresie pozostałych z ocenianych w badaniu punktów końcowych, tj.: współczynnika owulacji (w populacji ITT i PP), klinicznie potwierdzonej ciąży (po 7  $\pm$  2 tyg. oraz po 12  $\pm$  2 tyg. po podaniu HCG), ciąży jedнопłodowej, pojedynczego pęcherzyka o średnicy  $\geq$  17 mm i brak pęcherzyków o średnicy 15-16 mm, co najmniej 2 pęcherzyków o średnicy  $\geq$  15 mm, spełnienia kryteriów włączenia do zastosowania HCG, pacjentek, u których zastosowano HCG, żywych urodzeń (liczba ciąży), żywych urodzeń z ciąży jedнопłodowej, żywych urodzeń z ciąży wielopłodowej, przedwczesnych urodzeń, noworodków przebywających na OIT, grubości endometrium w momencie zastosowania HCG, liczby pęcherzyków pod koniec stymulacji o średnicy < 10mm, <12mm, 10-14mm,  $\geq$ 17mm, stężenia estradiolu bezpośrednio przed zastosowaniem HCG, stężenia LH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG, stężenia LH przez zastosowaniem HCG u chorych, u których wystąpiła owulacja po zakończeniu stymulacji (w podgrupie z brakiem żywych urodzeń i z żywymi urodzeniami) oraz w zakresie masy urodzeniowej noworodka..

### Hipogonadyzm hipogonadotropowy:

Na podstawie danych z próby klinicznej Carone 2012 **nie stwierdzono wyższości wnioskowanego leku** nad komparatorem w zakresie żadnego z analizowanych w badaniu punktów końcowych.

Istotnie statystycznie **niższa skuteczność HP-HMG** w porównaniu do rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  została zaobserwowana względem:

- współczynnika owulacji zakończonych ciążą (**OR: 0,14 (95%CI: 0,02; 0,81)**);

- występowania klinicznie potwierdzonych ciąży (**OR: 0,20 (95%CI: 0,05; 0,87)**);
- występowania ciąży jedнопłodowej (**OR: 0,23 (95%CI: 0,05; 1,07)**);
- wskaźnika żywych urodzeń (**OR: 0,25 (95%CI: 0,06; 1,10)**);

Nie zidentyfikowano różnic istotnych statystycznie w zakresie pozostałych z ocenianych w badaniu punktów końcowych, tj. współczynnika owulacji, liczby chorych, u których zastosowano HCG, grubości endometrium w 5. i w 10. dniu cyklu, w liczbie pęcherzyków ogółem oraz o średnicy  $\geq 17$  mm, a także w zakresie stężenia estradiolu w dniu podania HCG i w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu oraz stężenia estradiolu w połowie fazy lutealnej.

### **Wyniki dodatkowej analizy skuteczności klinicznej, przedstawione przez Agencję**

Zbiornicze wyniki badania, poddające analizie wszystkie cykle terapii przeprowadzone podczas próby klinicznej Carone 2012 (łącznie 70 cykli, maksymalnie 3 u każdej z pacjentek), potwierdzają niższość wnioskowanej terapii w zakresie współczynnika owulacji zakończonych ciążą (**OR: 0,24 (95%CI: 0,09; 0,68)**) oraz ciąży potwierdzonych klinicznie (**OR: 0,17 (95%CI: 0,03; 0,95)**). Brak znamienych statystycznie różnic po 3 cyklach wykazano w zakresie współczynnika owulacji, grubości endometrium w 5. i w 10. dniu cyklu, w liczbie pęcherzyków ogółem oraz o średnicy  $\geq 17$  mm, a także w zakresie stężenia estradiolu w dniu podania HCG i w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu oraz stężenia estradiolu w połowie fazy lutealnej.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Bezpieczeństwo stosowania menotropiny w populacji kobiet z brakiem owulacji, u których nie uzyskano pozytywnej reakcji po leczeniu cytrynianem klomifenu

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach próby klinicznej Platteau 2006 wykazała znamienne statystycznie wyższą korzyść z zastosowania **HP-HMG nad rFSH $\alpha$**  w zakresie występowania OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie (**OR; 0,20 (95%CI: 0,04; 0,98)**). W przypadku pozostałych punktów końcowych stwierdzono podobną szansę ich wystąpienia w obydwu analizowanych grupach. Brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w zakresie wystąpienia: ciąży wielopłodowej, OHSS, zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu głowy, bólu w obrębie miednicy, krwawienia dróg rodnych, nudności oraz zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu podania (w tym ból, obrzęk, świąd, zaczerwienienie, zasinienie).

#### Bezpieczeństwo stosowania menotropiny w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

W próbie klinicznej Carone 2012, porównującej **HP-HMG z rFSH $\alpha$ +LH $\alpha$**  nie zaobserwowano punktów końcowych zaklasyfikowanych jako zdarzenia niepożądane ogółem oraz OHSS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w żadnej z analizowanych grup. Stwierdzono natomiast jeden przypadek ciąży wielopłodowej w grupie HP-HMG oraz dwa przypadki w grupie komparatora. Różnica nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej. W publikacji Carone 2012 nie przedstawiono danych dotyczących analizowanych punktów końcowych, obserwowanych po trzech cyklach leczenia.

#### Informacje z ChPL Menopur

Do często występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się: ból głowy, ból brzucha, nudności, rozdęcie brzucha, reakcje w miejscu podania, ból w miejscu podania, OHSS, ból miednicy.

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

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku Menopur (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu (w porównaniu z folitropiną alfa) oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (w porównaniu z folitropiną alfa skojarzoną z LH), finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę z odpłatnością ryczałtową.

#### Uwagi do założeń AE wnioskodawcy:

- Średnia dawka przyjęta przez autorów AE wnioskodawcy jest zaniżona względem ChPL Menopur. Niemniej jednak średnią dawkę przypadającą na jeden cykl leczenia uznano za zgodną z rutynową praktyką kliniczną, co oparto na informacjach pochodzących z opinii eksperckich uzyskanych przez wnioskodawcę oraz Agencję.

- W AE wnioskodawcy nastąpiło prawdopodobne zniżenie udziałów poszczególnych leków w całkowitej populacji docelowej, co wynika z analizy opinii eksperckich uwzględnionych zarówno w AE wnioskodawcy jak i AWA.

#### Populacja kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym:

W wyniku analizy minimalizacji kosztów wykazano, iż koszt zastosowania HP-HMG u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jest **wyższy o [redacted]** od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  **w perspektywie płatnika publicznego** oraz **niższy o [redacted]** **w perspektywie wspólnej**.

#### Populacja kobiet z brakiem owulacji (w tym PCOS) pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu:

W wyniku analizy minimalizacji kosztów wykazano, iż koszt zastosowania HP-HMG u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu jest **wyższy o [redacted]** od kosztu stosowania rFSH **w perspektywie płatnika publicznego** oraz **niższy o [redacted]** **w perspektywie wspólnej**.

**Cena maksymalna zbytu netto** (wyznaczona wg § 5 ust. 4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariancie podstawowym **z perspektywy NFZ** wyniosła **dla obydwu wskazań:**

- dla produktu Menopur 1200 IU: i [redacted]
- dla produktu Menopur 600 IU: [redacted]

**Cena maksymalna zbytu netto** (wyznaczona wg § 5 ust. 4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariancie podstawowym **z perspektywy wspólnej** wyniosła:

- **we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu CC:** [redacted] dla produktu Menopur 600 IU oraz [redacted] dla produktu Menopur 1200 IU;
- **we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym** dla produktu Menopur 600 IU: [redacted] oraz dla produktu Menopur 1200 IU: [redacted].

#### **Wyniki analizy wrażliwości**

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, tj.:

- łącznej dawki leku zużywanej w cyklu leczenia w grupie II zaburzeń owulacji wg WHO,
- kosztu za PDD menotropiny,
- kosztu za PDD folitropiny alfa,
- prawdopodobieństwa zajęcia w ciążę chorych leczonych na cykl leczenia.

#### Populacja kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym:

Zmiana wnioskowania analizy odnośnie wyższych kosztów inkrementalnych u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym nastąpiła wyłącznie w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny w perspektywie NFZ, tj. koszt zastosowania HP-HMG jest **niższy o [redacted]** od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  (**spadek** kosztów inkrementalnych o **114,7%**). Przyjęcie pozostałych parametrów w analizie wrażliwości nie prowadziło do zmian wnioskowania w obu perspektywach. Znaczną zmianę kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ, tj. **wzrost o 1005,3%** zidentyfikowano w przypadku przyjęcia minimalnego kosztu za PDD menotropiny. W perspektywie wspólnej przyjęte parametry nie spowodowały znacznych zmian w kosztach inkrementalnych, wahały się one od **-15%** do **+5,9%** i nie spowodowały zmiany wnioskowania odnośnie obniżenia kosztów leczenia dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ .

#### Populacja kobiet z brakiem owulacji (w tym PCOS) pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu:

Zmiana wnioskowania analizy odnośnie wyższych kosztów inkrementalnych u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu nastąpiła wyłącznie w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny w perspektywie NFZ, tj. koszt zastosowania HP-HMG jest

**niższy o [ ]** od kosztu stosowania rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  (**spadek** kosztów inkrementalnych o **114,7%**). Przyjęcie pozostałych parametrów w analizie wrażliwości nie prowadziło do zmian wnioskowania w obu perspektywach. Znaczną zmianę kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ, tj. **wzrost o 1005,0%** zidentyfikowano w przypadku przyjęcia minimalnego kosztu za PDD menotropiny. W perspektywie wspólnej w wyniku przyjęcia maksymalnego kosztu na PDD menotropiny obniżenie kosztów dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH uległo **zwiększeniu o 118,1%**, pozostałe przyjęte parametry nie spowodowały znacznych zmian w kosztach inkrementalnych, wahały się one od **-47,2%** do **+34,6%** i nie spowodowały zmiany wnioskowania odnośnie obniżenia kosztów leczenia dla porównania HP-HMG vs rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ .

### Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono z uwzględnieniem zmiany podstawy obliczeń kosztu substancji czynnej. Podejście obejmujące szacunki oparte na koszcie za PDD zastąpiono szacunkami opartymi o koszt jednostki leku. Ponadto, w obliczeniach wykorzystano uaktualnione udziały w rynku poszczególnych technologii oszacowane na podstawie nowo opublikowanych komunikatów DGL.

W wyniku uwzględnienia alternatywnego założenia dotyczącego kosztu za jednostkę leku inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia technologii alternatywnej lekiem Menopur **wzrosły** w obu ocenianych wskazaniach w obu perspektywach (**w perspektywie NFZ** o ok. **426%**, natomiast **w perspektywie wspólnej** o **1,7%** w populacji HH oraz o **13%** w braku owulacji).

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji, przedstawiono zestawienie kosztów terapii każdą gonadotropiną oraz cenę zbytu netto leku Menopur przy której koszt terapii Menopurem jest równy kosztowi terapii poszczególnych gonadotropin. Na podstawie oszacowań Agencji można uznać, że lekiem o najkorzystniejszym współczynniku efektów do kosztów jest produkt Fostimon, a więc **cena zbytu netto obliczona na podst. art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji wynosi 540,86 PLN dla opakowania 600 j.m. oraz 1072,47 PLN dla opakowania 1200 j.m.** Powyższe obliczenia mają zastosowanie jedynie do wskazania brak owulacji.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego oraz pacjenta, w związku z wprowadzeniem refundacji produktów leczniczych Menopur we wskazaniach określonych wnioskiem. Populację docelową, określoną wnioskiem oszacowano na podstawie publikacji dotyczących leczenia niepłodności.

Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta**, w **2-letnim** horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2016 - 2017. Rozpatrywano następujące scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- **Scenariusz nowy** – zakłada sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w zaburzeniach owulacji gr. II wg WHO i w gr. I wg WHO.

W analizie uwzględniono jedynie **koszty leków**. Pozostałe koszty tj. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty podania leku uznano za koszty nieróżniące.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 69.1. Lek dostępny będzie w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Udziały w scenariuszu istniejącym zostały oszacowane na podstawie dostępnych danych DGL NFZ, natomiast udziały w scenariuszu nowym zostały oszacowane na podstawie opinii ekspertów klinicznych, do których wnioskodawca wystąpił z prośbą o opinię.

### Wyniki:

Inkrementalne **wydatki płatnika publicznego** związane z refundacją leku Menopur w analizowanych wskazaniach wyniosą **w wariacie prawdopodobnym** (minimalnym; maksymalnym) **1,56 mln PLN** (1,33 mln PLN; 1,76 mln PLN) w pierwszym i w drugim roku refundacji.

Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej zwiększą się prawdopodobnie (w wariacie minimalnym; maksymalnym) o **5,2 tys. PLN** (4,4 tys. PLN; 5,5 tys. PLN) w pierwszym roku refundacji i o tyle samo w drugim roku.

**W perspektywie wspólnej** natomiast inkrementalne wydatki związane z refundacją ceny leku Menopur w analizowanym wskazaniu wyniosą **w wariacie prawdopodobnym** (minimalnym; maksymalnym) **1,88 mln PLN** (1,60 mln PLN; 2,13 mln PLN), zarówno w pierwszym jak i w drugim roku refundacji.

Łączne wydatki w perspektywie wspólnej w populacji docelowej **zmniejszą się** prawdopodobnie (w wariacie minimalnym; maksymalnym) o **628,7 tys. PLN** (533,3 tys. PLN; 710,4 tys. PLN) w pierwszym i drugim roku refundacji.

#### **Obliczenia własne Agencji:**

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono z uwzględnieniem zmiany podstawy obliczeń kosztu substancji czynnej. Podejście obejmujące szacunki oparte na kosztach za PDD zastąpiono szacunkami opartymi o koszt jednostki leku. Ponadto, w obliczeniach wykorzystano uaktualnione udziały w rynku poszczególnych technologii oszacowane na podstawie nowo opublikowanych komunikatów DGL oraz opinii uzyskanych na prośbę Agencji od ekspertów klinicznych.

Z oszacowań własnych Agencji wynika, że łączne **wydatki płatnika publicznego** w populacji docelowej **zwiększą się** prawdopodobnie o **51,2 tys. PLN** w pierwszym i drugim roku refundacji, natomiast **w perspektywie wspólnej** wydatki **zmniejszą o ok. 1,1 mln PLN**.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Zidentyfikowano 3 dokumenty zawierające wytyczne praktyki klinicznej, bezpośrednio wskazujące na korzyść ze stosowania menotropiny wśród pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (dwie polskie i brytyjska). Z kolei jedno wytyczne (brytyjskie) wymieniają menotropinę jako zalecaną opcję terapeutyczną wśród pacjentek z II typem niepłodności wg WHO. Pozostałe z zidentyfikowanych dokumentów, zalecając gonadotropiny nie precyzują ich rodzaju, oceniając w większości gonadotropiny rekombinowane i ekstrahowane z moczu na tym samym poziomie skuteczności klinicznej.

Menopur (menotropina) uzyskał pozytywną rekomendację HAS dotyczącą finansowania technologii ze środków publicznych.



## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem decyzyjny

- Andrews 2011** Andrews R, Brodie M, Chwalisz K, Radiologia interwencyjna u kobiety; Przegląd kliniczny: niepłodność, Cohen S., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2011
- Bączkowski 2012** Bączkowski T., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, Przewodnik Lekarza 2012;1: 154-158
- Bieber 2009** Bieber E, Sanfilippo JS, Horowitz IR, Ginekologia kliniczna (wydanie polskie pod redakcją Romualda Dębskiego), Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009
- Crosignani 1999** Crosignani PG., et al., Management of anovulatory infertility. Human Reproduction Vol 14 (Suppl. 1), pp.108-119, 1999
- ChPL Fostimon** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon®
- ChPL Gonal-f** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-f®
- ChPL Menopur** Charakterystyka Produktu Leczniczego Menopur®
- ChPL Puregon** Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon®
- FDA** Strona internetowa Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/>
- Hunter 2000** Hunter M., Sterrett J.J, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, Am Fam Physician. 2000 Sep 1;62(5):1079-1088. <http://www.aafp.org/afp/2000/0901/p1079.html>
- Radomski 2007** Radomski D. et al., Współczesne koncepcje etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników; Ginekol Pol. 2007, 78, 393-399
- Szczeklik 2013** Gajewski (red.) Zaburzenia miesiączkowania. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str.1295-1296
- Wolczyński 2011** Wolczyński S, Zaburzenia cyklu miesięcznego [w:] Zgliczyński W. (red.) Zaburzenia cyklu miesięcznego. Endokrynologia. Wielka Interna. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011, str. 557-561
- URPL 2014** Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://www.urpl.gov.pl/>

#### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- AHFMR 2004** Corabian P, Scott A, Ovulation induction drug therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome, Health Technology Assessment, Health Technology Assessment, Alberta Heritage Foundation for Medical Research, March 2004
- ASRM 2008** Current evaluation of amenorrhoea; The Practise Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Fertility and Sterility, vol. 90, suppl. 3, November 2008
- 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>
- HAS 2013** MENOPUR 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable B/5 flacons en verre-ampoules en verre de 1 ml (CIP : 3400927390869), MENOPUR 600 UI, poudre et solvant pour solution injectable B/1 flacon en verre de 600 UI – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml avec aiguilles avec tampons alcoolisés avec seringues (CIP : 3400927390920), COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 16 octobre 2013; [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12983\\_MENOPUR\\_QDINS\\_Avis1\\_CT12983.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12983_MENOPUR_QDINS_Avis1_CT12983.pdf)
- HAS 2012** MENOPUR, poudre et solvant pour solution injectable B/5 flacons en verre- 5 ampoules en verre de 1 ml (CIP : 356 816-1) Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 11 janvier 2007 (JO du 28 février 2008); [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/menopur\\_06\\_06\\_2012\\_avis\\_ct11487.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/menopur_06_06_2012_avis_ct11487.pdf)
- HAS 2007** MENOPUR, poudre et solvant pour solution injectable 5 flacons de poudre + 5 ampoules de solvant de 1 ml (CIP : 356 816-1) Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 9 janvier 2002 (JO du 11 janvier 2002); [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2002-01/menopur\\_01\\_01\\_2002\\_avis\\_ct11487.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2002-01/menopur_01_01_2002_avis_ct11487.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3831\\_menopur.pdf](http://sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3831_menopur.pdf)

<b>HAS 2001</b>	MENOPUR, poudre et solvant pour solution injectable Poudre en flacon + solvant en ampoule, boîte de 5; AVIS DE LA COMMISSION 17 octobre 2001; <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010743.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010743.pdf</a>
<b>HKCOG 2011</b>	HKCOG guidelines: Guideline on Induction of Ovulation, numer 14, March 2011
<b>HKCOG 2012</b>	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
<b>NICE 2013</b>	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline. February 2013.
<b>NIH 2012</b>	National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, December 3-5, 2012, Executive Summary.
<b>PTG 2012</b>	Kuczyński W., et al., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót, Ginekol Pol. 2012, 83, 149-154
<b>PTMR 2011</b>	Wolczyński S., Radwan M. (red.), Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności, 2011 <a href="http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf">http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf</a>

#### Analiza kliniczna

<b>Arce 2011</b>	Arce J.C., Smitz J., Exogenous hCG activity, but not endogenous LH activity, is positively associated with live birth rates in anovulatory infertility, Human Fertility 2011; 14 (3) (pp 192-199)
<b>Carone 2012</b>	Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. J Endocrinol Invest. 2012;35(11):996-1002
<b>Nugent 2000</b>	Nugent D., Vandekerckhove P., Hughes E. i in., Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome, Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; Issue 3, Art. Nr.: CD000410
<b>Platteau 2006</b>	Platteau P., Andersen A.N., Balen A. i in., Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotropin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: A randomized controlled study, Human Reproduction 2006; 21 (7) (pp 1798-1804)

#### AE I BIA

<b>ChPL Fostimon</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon®
<b>ChPL Gonal-f</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-f®
<b>ChPL Luveris</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Luveris®
<b>ChPL Menopur</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Menopur®
<b>ChPL Puregon</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon®
<b>FAMWELL</b>	Mynarska M., Matysiak A., Rybińska A., <i>Którędy do bezdzietności? Analiza ścieżek życia kobiet, które nigdy nie zostały matkami</i> , Konferencja FAMWELL 18.06.2013 – materiały konferencyjne
<b>GUS</b>	Stańczak J., Znajewska A., Daniłowska A., Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2014r., Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2014
<b>Kotowska 2013</b>	Kotowska I.E. (red.), <i>Niska dzietność w Polsce w kontekście percepcji Polaków - Diagnoza społeczna 2013</i> , Warszawa 2013
<b>Papaleo 2014</b>	Papaleo E., Alviggi C., Colombo G.L. i in., <i>Cost-effectiveness analysis on the use of rFSH+rLH for the treatment of anovulation in hypogonadotropic hypogonadal women</i> , Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management 2014, 10: 479-484
<b>Pawelczyk 2014</b>	Pawelczyk L., <i>Niepłodność kobiety - przyczyny</i> , <a href="http://www.prenatale.pl/nowy-element,dieta-a-plodnosc-najnowsze-doniesienia-naukowe,dieta-przed-ciaza,planowanie-ciazy">http://www.prenatale.pl/nowy-element,dieta-a-plodnosc-najnowsze-doniesienia-naukowe,dieta-przed-ciaza,planowanie-ciazy</a> (dostęp: listopad 2014)
<b>Skałba 2006</b>	Skałba P., Guz M., <i>Hipogonadyzm hipogonadotropowy u kobiet</i> , Endokrynologia Polska 2006, 62 (6): 560-567

---

## 14. Załączniki

Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, listopad 2014;

Załącznik 2. [REDAKTOWANE], Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, listopad 2014;

Załącznik 3. [REDAKTOWANE], Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, listopad 2014;

Załącznik 4. [REDAKTOWANE], Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, MAHTA, Warszawa, listopad 2014.