



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku 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**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-4350-26/2013

Data ukończenia: 02 styczeń 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Wykaz skrótów**

**ACA** (ang. *available case analysis*) – analiza dostępnych przypadków

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**anty-CHO** – przeciwciała przeciwko komórkom pochodzącym z jajnika chomika chińskiego

**ART** – (ang. *Assisted Reproduction Techniques*) techniki wspomaganego rozrodu

**ASRM** – (ang. *American Society for Reproductive Medicine*) – Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**bd** – brak danych

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

**CC** – cytrynian klomifenu

**CDC** – Centers for Disease Control and Prevention

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

**COH** – (ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*) kontrolowana hiperstymulacja jajników

**EMA** – European Medicines Agency

**FDA** – Food and Drug Administration

**FSH** – (ang. *Follicle-Stimulating Hormone*) - hormon folikulotropowy; folikulotropina

**GnRH** – (ang. *Gonadotropin Releasing Hormone*) – hormon uwalniający gonadotropinę; gonadoliberyna

**hCG** – gonadotropina kosówkowa

**HIV** (ang. *human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności

**HMG lub hMG** – (ang. *human menopausal gonadotrophin*) - ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina)

**HP-hMG** – (ang. *highly purified human menopausal gonadotrophin*) - wysoko oczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina)

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

**HSG** – histerosalpingografia

**HyCoSy** - histerosalpingosonografia kontrastowa

**i.m.** – domięśniowo

**ICSI** (ang. *intracytoplasmic sperm injection*) – mikroiniekcja plemnika - wprowadzenie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (rodzaj zapłodnienia in vitro)

**ICSI-PESA** – (ang. *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*) - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza

**ICSI-TESA** – (ang. *Testicular Sperm Aspiration, ICSI-TESA*) - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji jądra

**ITT** – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem

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

**IUI** – (ang. *Intrauterine Insemination*) inseminacja domaciczna

**IVF** - (ang. *in vitro fertilization*) – zapłodnienie pozaustrojowe, zapłodnienie in vitro

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

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LH** - (ang. *luteinizing hormone*) – hormon luteinizujący

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**miTT** – zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem

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

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

**PCO** – (ang. *Polycystic Ovaries*) - jajniki policystyczne (wielotorbielowate)

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

**P-FSH**– (ang. *Purified Follicle-Stimulating Hormone*) - oczyszczony hormon folikulotropowy

**PP** – analiza zgodna z protokołem leczenia

**PTG** – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

**PTMR** – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu

**RD** (ang. *risk difference*) – różnica ryzyka

**rFSH** – (ang. *recombinant Follicle Stimulating Hormone*) - rekombinowany hormon folikulotropowy (rekombinowana folitropina)

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

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

**RP** – Rzeczpospolita Polska

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

tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**s.c** – podskórnie

**SD** – odchylenie standardowe

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

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

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

**USA** – Stany Zjednoczone Ameryki

**USG** – ultrasonografia

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

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

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia

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

**WZW** – wirusowe zapalenie wątroby

**βhCG** – gonadotropina kosówkowa z podjednostką β

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	50
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	56
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	56
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>59</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	59
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	60
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	64
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	64
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	68
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	68
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>69</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	74
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	74
5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....	77
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	77
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>78</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>78</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>78</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>79</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	79
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	80
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	80
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>81</b>
<b>11. Opinie ekspertów .....</b>	<b>82</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>83</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>88</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>90</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLR-460-19792-1/KB13

17.10.2013 r.

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754;
- Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761.

Wnioskowane wskazania:

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

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

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

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

■

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Puregon (folitropina beta) 300 j.m. – ■

Puregon (folitropina beta) 600 j.m. – ■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■

Analizy załączone do wniosku:

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

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

**Wnioskodawca:**

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o. o.  
ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holandia

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

1. Merck, Sharp & Dohme Ltd.(Fertavid)

[[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf)]

**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 Puregon:

1. [redacted]

2. [redacted]

3. [redacted]

Dodatkowo podano podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych, które zawierają folitropinę alfa (rekombinowana folitropina, podobnie jak folitropina beta):

4. Merck Serono Europe Ltd. - GONAL-f (folitropina alfa), Pergoveris (folitropina alfa + lutropina alfa),
5. Teva Pharma B.V. – Ovaleap (folitropina alfa).

[[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf),

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)]

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754 oraz Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761 we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz we wskazaniu: brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19792-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono poniżej wymienione analizy:

- [REDAKTOWANE] Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza problemu decyzyjnego, [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza kliniczna, [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza ekonomiczna, [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza wpływu na budżet, [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza racjonalizacyjna, [REDAKTOWANE]

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja pismem z dnia 13 listopada 2013 r. znak: AOTM-OT-4350-26(3)/JM\_SZ/2013 poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia i przekazała zakres brakujących informacji. Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 13 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19792-2/KB/13 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełniania przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych i poprosiło o złożenie w terminie 14 dni przedmiotowego uzupełnienia. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 3 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19792-3/KB/13 do AOTM wpłynęły materiały uzupełniające:

- [REDAKTOWANE] Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Uzupełnienie, [REDAKTOWANE]

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

Dotychczas Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących refundacji produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) w żadnym z wnioskowanych wskazań.

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

Żadna z technologii alternatywnych dla wnioskowanego produktu leczniczego nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTM.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt przeprowadzenia w 2013 r. przez Agencję procesu weryfikacji dla produktu leczniczego Zoladex (goserelina) we wskazaniu ściśle związanym z aktualnie poddawanym ocenie, tj.: rozród wspomagany. Goserelina, jako agonista GnRH stosowana w stymulacji jajczkowania, nie uzyskała pozytywnej opinii odnośnie włączenia jej na listę leków refundowanych, zarówno ze strony Prezesa AOTM, jak i Rady Przejrzystości. Decyzję uzasadniono stwierdzeniem, że we wskazaniu rozród wspomagany, dostępne są w Polsce tańsze schematy leczenia o co najmniej takiej samej skuteczności

terapeutycznej, akceptowane przez pacjentki jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania<sup>1,2</sup>.

## 2.4. Problem zdrowotny

- 1) Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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

### Epidemiologia

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

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

### Etiologia i patogeneza

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

### Klasyfikacja

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

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

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

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

## Obraz kliniczny

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

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

## Diagnostyka

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

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

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

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

## Leczenie i cele leczenia

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

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

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

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

ART obejmują:

a) techniki proste medycznie:

- inseminacja wewnątrzmaciczna (ang. *Intra-Uterine Insemination*, IUI) – która pozwala na ominięcie przyczyn niepłodności, takich jak czynnik szyjkowy, zaburzenia owulacji, obniżone parametry nasienia [Kurzawa 2010];

b) zaawansowane medycznie:

- zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro Fertilization*, IVF) – które cechuje najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod;
- docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*, ICSI);
- mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ang. *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*, ICSI-PESA) lub jądra (ang. *Testicular Sperm Aspiration*, ICSI-TESA). [MZ 2013]

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

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

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

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

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

### Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

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

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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 nieplodności. 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 nieplodnych par i stanowią do 40% przyczyn nieplodności kobiet. Szacuje się, że u ok. 40% nastoletnich kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego diagnozowany jest PCOS.

30% wszystkich przypadków nieplodności 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 najnowszym piśmiennictwie dominują następujące, wzajemnie nie wykluczające się modele patofizjologiczne PCOS:

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

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

### Klasyfikacja

Podstawowym podziałem stosowanym do określenia zaburzeń owulacji jest klasyfikacja WHO:

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

### Obraz kliniczny

Przewlekły brak jajczkowania objawia się nieregularnym rytmem krwawień, brakiem miesiączki oraz kilkakrotnie stwierdzanymi w obrazie USG jajnika pęcherzykami < 10 mm. Brak owulacji jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym niepłodności, a jednocześnie w dużej liczbie przypadków wskazuje na występowanie PCOS. Zespół ten jest przewlekłą chorobą, która objawia się przedwczesnym dojrzewaniem, otyłością, nieregularnością lub brakiem cykli miesięczkowych a także hiperandrogenizmem (trądzik, hirsutyzm). Dalszymi następstwami choroby są: niepłodność, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe oraz guzy złośliwe narządu rodno [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 2ng/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 1 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> </ul> <p>Wymagane jest spełnienie obydwu kryteriów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oligo- i/lub anowulacja,</li> <li>– Kliniczne i/lub biochemiczne oznaki hyperandrogenizmu,</li> <li>– Policystyczne jajniki.</li> </ul> <p>Wymagane jest spełnienie dwóch z trzech kryteriów.</p>	<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> </ul> <p>Wymagane jest spełnienie obydwu kryteriów.</p>

[źródło: NIH 2012]

### Leczenie i cele leczenia

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

niepłodności. Przed przystąpieniem do indukcji jajczkowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika. U pacjentek z nieprawidłową masą ciała przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć próbę jej unormowania. Konieczna jest również ocena drożności jajowodów oraz określenie jakości nasienia partnera. Sposób indukcji owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania.

**Tabela 2 Leczenie anowulacji w zależności od przyczyny zaburzeń [Crosignani 1999].**

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

Antyestrogeny (cytrynian klomifenu, CC) oraz egzogenne gonadotropiny (preparaty FSH, FSH i LH) są najczęściej wykorzystywane w leczeniu normogonadotropowych zaburzeń owulacji. Lekiem pierwszego rzutu jest CC 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 wydukować rozwój jednego pęcherzyka. Dawki progowej nie można ustalić na podstawie danych klinicznych. Stymulację powinno rozpoczynać się od niskich dawek. Początkowa dawka powinna wynosić 37,5-50 IU FSH podawana przez 7 dni. Półokres trwania FSH wynosi 30-40 godzin. W ustroju dochodzi do kumulacji FSH. Przy podawaniu stałej dawki FSH jego maksymalne stężenie osiągnęte jest w 5 dniu podawania. Oznacza to, że osiągnięte stężenie FSH w surowicy krwi powinno być wystarczające do wprowadzenia pęcherzyka w tor rozwoju zależny od gonadotropin. Stymulacja owulacji gonadotropinami u kobiet jest skuteczną metodą przynoszącą dobre wyniki leczenia niepłodności. Wymaga pewnego doświadczenia w jej stosowaniu, ścisłego monitorowania i nie jest pozbawiona ryzyka powikłań.<sup>3</sup>

### Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

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

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Puregon, wniosek o objęcie refundacją].**

Nazwa(y), postać farmaceutyczna,	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puregon, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,36 ml, kod EAN: 5909990339754</li> <li>Puregon, roztwór do wstrzykiwań, 600 j.m./0,72 ml, kod EAN: 5909990339761</li> </ul>
-------------------------------------	--

<sup>3</sup> <http://rozrodczosc.pl/ptmr/index.php?page=stymulacja-monoowulacji>

<sup>4</sup> <http://www.aafp.org/afp/2000/0901/p1079.htm>

rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	
Substancja czynna	folitropina beta
Droga podania	podskórnie lub domięśniowo
Mechanizm działania	Puregon zawiera rekombinowany hormon FSH, którego pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Jest on niezbędny do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. Od stężenia FSH zależy liczba dojrzewających pęcherzyków i czas ich dojrzewania.

Oprócz wnioskowanych prezentacji leku do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dopuszczone są także: Puregon, 50 j.m./0,5 ml, Puregon 75 j.m./0,5 ml, Puregon 100 j.m./0,5 ml, Puregon 150 j.m./0,18 ml, Puregon 150 j.m./0,5 ml, Puregon 200 j.m./0,5 ml, Puregon 225 j.m./0,5 ml, Puregon 250 j.m./0,5 ml oraz Puregon 900 j.m./1,08 ml [[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf)].

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Puregon, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h008.htm>].

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. i 2.: 03.05.1996 r.
Wnioskowane wskazanie	1) Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu; 2) Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu leczniczego Puregon uzyskano w 3 cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych 4 cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać. Zalecane dawki początkowe w zależności od wskazania: 1) Brak owulacji: 50 j.m. produktu codziennie przez $\geq 7$ dni; jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych, czyli przez ok. 7-14 dni leczenia. Dawkę dobową należy zmniejszyć, gdy liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Nie zaleca się podawania hCG, gdy istnieje ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. 2) Kontrolowana hiperstymulacja: 100-225 j.m. przez $\geq$ pierwsze 4 dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest 75-375 j.m. przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia. Puregon można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puregon w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej. Ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków wywołuje się przez podanie hCG.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego u mężczyzn.
Przeciwwskazania	U mężczyzn i u kobiet: • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sacharoza, cytrynian sodu, L-metionina, polisorbit 20, woda do wstrzykiwań); • Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza; • Pierwotna niewydolność gonad. Dodatkowo u kobiet: • Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie; • Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS); • Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę; • Włóknakiomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Nie odnaleziono informacji na temat statusu rejestracyjnego produktu leczniczego Puregon na terytorium Stanów Zjednoczonych [<http://www.fda.gov/>].

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek o objęcie refundacją].

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



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

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

W dniach 05-06 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania terapeutycznego we wskazaniach określonych we wniosku: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach technika wspomaganego rozrodu oraz w braku owulacji (w tym w zespole policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu. Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe w języku polskim: *techniki wspomaganego rozrodu, ART, stymulacja jajników, hiperstymulacja jajników, indukcja owulacji, monoowulacja, anowulacja, oraz w języku angielskim: assisted reproductive techniques, ART, ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation, ovulation induction, monoovulation oraz anovulation*. Nie stosowano ograniczeń czasowych. Do przeglądu rekomendacji włączono dokumenty w języku polskim, angielskim oraz francuskim.

W toku wyszukiwania odnaleziono siedem wytycznych praktyki klinicznej. W trzech podano informacje dotyczące stymulacji jajników podczas metod rozrodu wspomaganego (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013), natomiast we wszystkich odnośnie braku owulacji, w tym w trzech wyszczególniono PCOS (ACOG 2009, PCOS Australian Alliance 2011, SOGC 2010). Dwie rekomendacje polskich towarzystw naukowych (PTG 2012 oraz PTMR 2011) przedstawiono w formie jednego stanowiska, ze względu na identyczne podejście do procesu terapeutycznego w przedmiotowym wskazaniu.

Włączone wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do hiperstymulacji jajników (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) zalecają użycie gonadotropin w procesie stymulacji jajników w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu. PTG oraz PTMR w inseminacji domacicznej zalecają stosowanie gonadotropin rekombinowanych i ludzkich menopauzalnych, natomiast w zapłodnieniu pozaustrojowym zwracają uwagę na możliwość osiągnięcia większych korzyści z włączenia do terapii gonadotropin o aktywności LH. NICE twierdzi, że rodzaj zastosowanych gonadotropin nie ma wpływu na efekty leczenia.

Większość wytycznych klinicznych podkreśla, że metoda leczenia braku owulacji i związanej z tym niepłodności powinna być dobrana ze względu na przyczynę występujących zaburzeń, a także cechy osobnicze pacjentek, takie jak: wiek czy BMI. Rekomendacje dotyczące farmakologicznego leczenia braku owulacji, w tym z PCOS, po niepowodzeniu terapii cytrynianem klomifenu (CC) zalecają włączenie metforminy, która wzmacnia działanie CC lub zmianę schematu leczenia na preparaty gonadotropin. Większość z nich nie precyzuje jednak jakiego rodzaju substancje z tej grupy powinny być stosowane, z wyjątkiem PTG i PTMR, które wyszczególniają gonadotropiny rekombinowane i wysokooczyszczone moczopochodne preparaty menopauzalne w PCOS oraz gonadotropiny ludzkie menopauzalne lub kombinacje rekombinowanych gonadotropin z LH w hypogonadyzmie hypogonadotropowym.

**Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu [opracowanie własne].**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTG (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne), 2012/ PTMR (Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu), 2011	<p><u>Kontrolowana hiperstymulacja jajników:</u></p> <p>1.W przygotowaniu do inseminacji domacicznej: podstawowym lekiem stosowanym w celu mnogiego jajczkowania jest cytrynian klomifenu, a w przypadku braku odpowiedniej reakcji na niego, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz jeśli wiek pacjentki przekracza 37 lat, rekomenduje się stosowanie <b>gonadotropin (rFSH lub hMG)</b>.</p> <p>2.W przygotowaniu do zapłodnienia pozaustrojowego (IVF lub ICSI) zaleca się:</p> <p>a.Protokół z agonistami GnRH:</p> <p>i.Protokół krótki (agonista podawany od 1. dnia cyklu, a <b>gonadotropiny</b> od 2. dnia);</p> <p>ii.Protokół długi (agonista podawany od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a <b>gonadotropiny</b> włączane po miesiączce);</p> <p>b. Protokół z antagonistami GnRH (antagonista włączany 6. dnia cyklu stymulowanego <b>gonadotropinami</b>).</p> <p>Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH. Niezależnie od grupy pacjentek dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów <b>gonadotropin posiadających aktywność LH</b>, której głównym nośnikiem jest gonadotropina kosmówkowa (hCG) zawarta w HP-hMG.</p> <p><u>Farmakologiczna stymulacja monoowulacji u pacjentek z brakiem owulacji:</u></p> <p>1. Metoda stymulacji jajczkowania zależy od przyczyny braku jajczkowania.</p> <p>2. Pacjentkom z PCOS zaleca się cytrynian klomifenu, <b>gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczone moczopochodne preparaty gonadotropin menopauzalnych</b>.</p> <p>Ponadto:</p> <p>3. Wśród pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, przy braku odpowiedniej odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu może być wskazane podanie <b>metforminy</b>.</p> <p>4. Tamoksifen oraz inhibitory aromatazy (letrozol) nie są rekomendowane ze względu na brak rejestracji tych leków do leczenia niepłodności.</p> <p>5. U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (hypogonadyzm hypogonadotropowy) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie <b>preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH</b>.</p>
Europa	ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), 2008	<p><u>Kontrolowana hiperstymulacja jajników:</u></p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do metod stosowanych w celu indukcji mnogiego jajczkowania, w przygotowaniu do procedur zapłodnienia pozaustrojowego.</p> <p><u>Farmakologiczna stymulacja owulacji w braku jajczkowania:</u></p> <p>1. Cytrynian klomifenu, CC (podawany do 12 miesięcy) wskazany jest jako pierwsza linia leczenia – pacjentki powinny być poinformowane o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. Pacjentki z anowulacją, z PCOS oraz BMI &gt;25, które nie wykazały odpowiedzi na leczenie CC w monoterapii, mogą stosować metforminę jako substancję dodatkową.</p> <p>2. <b>Terapia gonadotropinami</b> jest wskazana jako druga linia leczenia pacjentek, wśród których nie uzyskano owulacji lub ciąży po leczeniu antyestrogenami (CC) lub jako leczenie podstawowe dla pacjentek z niewydolnością lub dysfunkcją czynności podwzgórza. Dla drugiej z grup zaleca się terapię pulsacyjną LHRH, która charakteryzuje się mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej.</p>
Wielka Brytania	NICE (National Institute for Health and Care Excellence), 2013	<p><u>Leczenie farmakologiczne zaburzeń owulacji:</u></p> <p>1. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa, tj. podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) powinno zostać zaoferowane pulsacyjne podawanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub gonadotropin z aktywnością hormonu luteinizującego, ze względu na ich skuteczność w indukcji owulacji.</p> <p>2. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka, tj. głównie zespół policystycznych jajników) należy oferować leczenie cytrynianem klomifenu (nie dłużej niż 6 mies.), metforminą lub ich kombinacją, biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane,</p>

		<p>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).</p> <p>3. Jeśli kobiety z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO są odporne na leczenie cytrynianem klomifenu, zaleca się leczenie drugiej linii w postaci jednej z poniższych metod:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Laparoskopowe udrażnianie jajników;</li> <li>Leczenie skojarzone <b>cytrynianem klomifenu i metforminą</b> (jeśli nie było stosowane wcześniej);</li> <li><b>Gonadotropiny</b>. <ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>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;</li> <li>Skuteczność pulsacyjnie uwalnianych GnRH wśród kobiet opornych na leczenie cytrynianem klomifenu jest niepewna, dlatego terapia ta zalecana jest wyłącznie w kontekście badawczym.</li> </ol> </li> </ol> <p><u>Kontrolowana stymulacja jajników w IVF:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Stymulacja jajników powinna być częścią procedury IVF.</li> <li>Do stymulacji jajników zalecane jest użycie zarówno <b>rekombinowanych, jak i ludzkich gonadotropin</b> (dawka początkowa ustalona indywidualnie na podstawie analizy wieku, BMI, obecności jajników wielotorbielowatych oraz oceny rezerwy jajnikowej).</li> <li>Stymulacja jajników za pomocą cytrynianu klomifenu i gonadotropin przynosi większą skuteczność IVF niż naturalny cykl.</li> <li>Nie zaleca się zapłodnienia pozaustrojowego w cyklu naturalnym.</li> </ol>
USA	ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), 2009	<p><u>W celu indukcji owulacji wśród pacjentek z PCOS oraz brakiem owulacji/brakiem 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 <b>gonadotropin</b>;</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>
Australia	PCOS Australian Alliance <sup>2</sup> , 2011	<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, do terapii zaleca się <b>dołączenie metforminy</b> (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 ciąż) zaleca się dodatkowe podawanie cytrynianu klomifenu (stopień A rekomendacji).</li> <li><b>Gonadotropiny</b> 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 w/w cechach, wrażliwych na leczenie (stopień C rekomendacji).</li> </ol>
Kanada	SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) <sup>3</sup> , 2010	<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. <b>Metformina może być dodana do CC</b> w terapii pacjentek z opornością na CC lub w leczeniu starszych i mających otyłość brzuszna (I-A).</li> <li><b>Gonadotropiny</b> powinny być rozważone jako II linia leczenia niepłodności wynikającej z braku owulacji u kobiet z PCOS. Leczenie wymaga monitorowania USG oraz laboratoryjnego. Wysoki koszt i ryzyko ciąży mnogiej oraz syndrom hiperstymulacji jajników są wadami leczenia gonadotropinami (II-2A).</li> </ol>

<sup>1</sup>Assisted hatching polega na przerwaniu ciągłości osłonki przezroczystej, przy użyciu metod: mechanicznego przecięcia, - enzymatycznego wytrawienia lub - zastosowania technik laserowych.

<sup>2</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

## kontrolowana hiperstymulacja jajników, brak owulacji

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>3</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 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanych wskazaniach w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Wskazanie	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	Kontrolowana hiperstymulacja jajników	Gonal F Menopur Fostimon	Szacuje, że poszczególne technologie rozłożą się po równo.	Gonadotropiny moczopochodne Menopur, Fostim, Merional	Uważam protokół długiz agonistą jako najbardziej skuteczny.	Nie ma wskazań bezpośrednich jaką gonadotropinę stosować
	Brak owulacji	Gonal F Menopur Fostimon	Szacuje, że poszczególne technologie rozłożą się po równo.	Puregon, Gonal	Uważam podawanie gonadotropin rekombinowanych za najbezpieczniejsze i najskuteczniejsze ze względu na możliwość doboru dawki	Ze względu na podwyższone częstość stężenie LH w zespole PCO i konieczność podawania gonadotropiny rekombinowanej penem za najskuteczniejsze
[REDAKTOWANE]	Kontrolowana hiperstymulacja jajników	<p>Protokoły z analogami agonistycznymi GnRH (gonadotropiny i głównie tryptorelina, możliwe zastosowanie busereliny, leuproreliny, nafareliny i gosereliny) 70-80%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ultradługi protokół stymulacji jajczkowania 1-5%</li> <li>- <b>długi protokół stymulacji jajczkowania 65-75%</b></li> <li>- krótki protokół stymulacji jajczkowania 1-5%</li> <li>- ultrakrótki protokół stymulacji jajczkowania 0-1%</li> </ul> <p><b>Protokoły z analogami antagonistycznymi GnRH (gonadotropiny i cetorelix albo ganirelix) 20-30%</b></p> <p>Brak stymulacji jajczkowania 0-1%</p> <p>Gonadotropiny (dane szacunkowe):</p> <p>FSH 50% (z tego rekombinowana folitropina alfa 60-75% (Gonal-F), beta 10-25% (Puregon), flitropina moczopochodna 5-15% (Fostimon)).</p>	Brak aktywnego leczenia Inseminacja domaciczna	Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym GnRH. Stosowanie tych protokołów wiąże się z mniejszym zużyciem gonadotropin, krótszym czasem stymulacji i rzadszym występowaniem zespołów hiperstymulacji (mniejsze koszty leczenia powikłań) niż przy zastosowaniu protokołów długich z analogiem agonistycznym.	Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym GnRH. Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą agonistycznym GnRH. Długi protokół stymulacji. Nie znaczenia rodzaj stosowanych gonadotropin.	Jak w kolumnie obok.

kontrolowana hiperstymulacja jajników, brak owulacji

	Brak owulacji	Leczenie operacyjne stosowane w przypadkach oporności na leczenie cytrynianem klomifenu lub FSH. Około 8000 pacjentek z PCOS: 1. Klinowa resekcja jajników na drodze laparotomii lub endoskopowo. 2. Elektrokauterizacja jajników. Zapłodnienie pozaustrojowe. 1500 cykli rocznie. Dane szacunkowe własne	Brak aktywnego leczenia Ograniczenie liczby cykli indukcji jajczkowania z użyciem cytrynianu klomifenu. Leczenie operacyjne PCOS	W Polsce może być tańsze leczenie operacyjne – klinowa resekcja jajników lub elektrokauterizacja jajników. Efekt leczenia operacyjnego utrzymuje się do pół roku. Postępowanie nie jest rekomendowane ze względu na ryzyko zmniejszenia rezerwy jajnikowej.	Indukcja jajczkowania gonadotropinami	Jak w kolumnie obok.
--	---------------	---	--	---	---------------------------------------	----------------------

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniach wnioskowanych i obejmujących oceniane wskazania [obwieszczenie MZ – 01.11.2013 r.].

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeni obiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Gonadotrophin m chorionicum	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	5000 j.m. 1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	59099907 13530	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	18,93	25,58	25,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>1</sup>	30%	7,67
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist. Po 15 szt.)	59099905 69380	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,83	28,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>2</sup> Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	59099902 67422	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	11,58	14,83	8,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,38
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych										
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	59099905 69380	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,83	28,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>3</sup> Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20

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

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

<sup>3</sup>Zarejestrowane wskazania: zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego progesteronu, wtórny brak miesiączki, zespół napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowe krwawienia z dróg rodnych, niewydolność ciała żółtego, cykle bezowulacyjne, wspomagająco w leczeniu niepłodności np. w zapłodnieniu *in vitro* i innych techn kach wspomaganego rozrodo, poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogennego progesteronu, zapobieganie rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej) [ChPL Luteina: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina\\_podj.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina_podj.pdf)] [Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_25102013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf)]

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

Większość wytycznych klinicznych zaleca stosowanie ogółem gonadotropin zarówno w kontrolowanej hiperstymulacji jajników, jak i w braku owulacji.

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

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

Po przeanalizowaniu wskazań rejestracyjnych dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zawierających ww. substancje (wyjątek: gonadotropina osoczowa, która nie jest dopuszczona do obrotu) technologiami alternatywnymi dla folitropiny beta mogą być: menotropina, urofolitropina, folitropina alfa, koryfolitropina alfa i preparaty złożone. Natomiast pozostałe ww. gonadotropiny stanowią terapię dodaną do folitropiny alfa (lutropina alfa), są podawane po zakończeniu leczenia folitropinami w celu wywołania owulacji lub ostatniej fazy dojrzewania pęcherzyków (gonadotropina kosmówkowa, gonadotropina kosówkowa alfa), w związku z czym nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii.

Tabela 9. Wskazania zarejestrowane komparatorów dla folitropiny beta w ocenianych wskazaniach [<http://www.urpl.gov.pl/drugs>, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie zarejestrowane
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Folitropina alfa	Gonal-f, Ovaleap – rekombinowana folitropina	<p>U dorosłych kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak jajeczkowania (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, takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (IVF), dojazdowe podanie gamet oraz dojazdowe podanie zygoty;</li> <li>• w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy &lt; 1,2 j.m./l.</li> </ul> <p>U dorosłych mężczyzn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produkt jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.</li> </ul>
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kombinacje (produkty)	Pergoveris – folitropina alfa i	Produkt Pergoveris jest wskazany do stosowania u dorosłych kobiet z ciężkim niedoborem hormonów FSH i LH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyka jajnikowego. U pacjentek biorących



złożone)	lutropina alfa	udział w badaniach klinicznych stężenie LH w surowicy wynosiło <1,2 j.m./l.
----------	----------------	---

\* dla produktów: [redacted] – nie odnaleziono Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Ze względu na brak refundacji w Polsce, dla któregośkolwiek z powyższych leków, wnioskodawca dokonał wyboru komparatorów w oparciu o dostępność badań, dostarczających wyniki (skuteczności i bezpieczeństwa) bezpośredniego porównania z wnioskowaną technologią. Na tej podstawie porównał ocenianą [redacted]

Zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką w obu ocenianych wskazaniach aktualnie stosuje się następujące produkty lecznicze: Gonal F (folitropina alfa), Menopur (menotropina) i Fostimon (urolitropina).

[redacted] Są one także zgodne z danymi sprzedażowymi IMS z 2012 r. przedstawionymi przez wnioskodawcę dotyczącymi stymulacji jajczkowania w ART, w którym to wskazaniu stosowano następujące gonadotropiny: [redacted]

W związku z powyższym wg AOTM najodpowiedniejszymi komparatorami dla folitropiny beta, jako substancjami najczęściej stosowanymi w ocenianych wskazaniach, są: menotropina, folitropina alfa i urolitropina.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania folitropiny beta z folitropiną alfa, ponieważ „wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują na lepszą skuteczność któregośkolwiek z preparatów rekombinowanej folitropiny” w związku z czym „przyjęto że folitropina alfa (Gonal-F<sup>®</sup>) nie będzie stanowiła komparatora dla folitropiny beta w analizie klinicznej.” Dodatkowo podkreślono, „że skuteczność obu rekombinowanych preparatów folitropin została skumulowana w ramieniu interwencji m.in. w metaanalizie przygotowanej przez Cochrane Collaboration (van Wely 2011), dotyczącej skuteczności gonadotropin w stymulacji jajczkowania w procedurach zapłodnienia pozaustrojowego. Tym samym, w przeglądzie van Waley 2011 oba preparaty zostały uznane za równorzędne pod względem skuteczności.”

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	Wybór zasadny. Wymienione przez wnioskodawcę technologie, będąc w tej samej grupie terapeutycznej, a tym samym mające ten sam profil farmakodynamiczny, są odpowiednimi komparatorami dla folitropiny beta. [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie opracowań wtórnych dotyczących folitropiny beta stosowanej w kontrolowanej hiperstymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu, a także w braku owulacji (w tym w zespole policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu. Z uwagi na możliwość włączenia do przeglądu nieaktualnych danych, autorzy AKL wnioskodawcy zdecydowali o wyłączeniu z przeglądu wszystkich dokumentów opublikowanych przed 2007 roku (dokładne informacje podano w pkt. 3.3.1.2 AWA). W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano siedem przeglądów systematycznych.

W dniu 16 grudnia 2013 r. w AOTM przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie opracowań wtórnych w przedmiotowym temacie, w wyniku którego nie odnaleziono publikacji, innych niż te włączone do AKL wnioskodawcy.





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

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

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

[REDACTED]

Wśród włączonych do przeglądu systematycznego badań wtórnych, autorzy AK uwzględnili sześć publikacji dotyczących badania efektywności klinicznej folitropiny beta stosowanej w ramach protokołów stymulacyjnych podczas przygotowania do procedur rozrodu wspomaganego.

Ostatnia z publikacji, jako jedyna analizowała efektywność kliniczną różnych preparatów gonadotropin (rekombinowane vs. uzyskiwane z moczu) wśród kobiet z zaburzeniami płodności wynikającymi z PCOS, u których wystąpiła oporność na leczenie cytrynianem klomifenu lub wcześniejsze leczenie nie przyniosło rezultatów.

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

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny, który jest w większości zgodny z wytycznymi HTA m.in.: pod względem: przeszukanych baz danych (Medline, Embase, Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination, agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA) i osób uczestniczących w selekcji informacji (2 analityków, podano ich inicjały). W AKL wnioskodawcy poinformowano, że w przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia, jednak nie podano informacji o zgodności lub niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Przeglądano także referencje odnalezionych doniesień, rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials) oraz korzystano z wyszukiwarek internetowych, jednak nie konsultowano się z ekspertami klinicznymi.

Wykonano dwie strategie wyszukiwania: jedną do odnalezienia badań dotyczących zastosowania folitropiny beta w kontrolowanej stymulacji jajników (w dniu 06.06.2013 r.) i drugą odnośnie jej stosowania w braku owulacji (10.06.2013 r.). W obu strategiach wykorzystano słowa kluczowe dotyczące: populacji i interwencji. Ponadto w bazach Medline i Embase zastosowano filtry dla typu publikacji, czyli wyszukiwano randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne i metaanalizy.

W dniu 16.12.2013 r. w AOTM przeprowadzono aktualizujące wyszukiwanie dowodów naukowych w bazach Medline, Embase, Cochrane Library. Posłużono się słowami kluczowymi dotyczącymi: populacji i interwencji. Nie zastosowano filtrów ani innych ograniczeń. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań innych niż te włączone do AKL wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg AKL wnioskodawcy i uzupełnienia].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[redacted]	[redacted]	Populacja określona zgodnie z ChPL Puregon.
Interwencja	[redacted]	[redacted]	Brak uwag.
Komparatory	[redacted]	[redacted]	Według oceny Agencji wnioskodawca powinien wykonać również porównanie z rekombinowaną folitropiną alfa.
Punkty końcowe	[redacted]	[redacted]	Z podanych kryteriów selekcji wynika, że wszystkie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach, z wyjątkiem tych podanych w kryteriach wyłączenia, powinny zostać włączone do AKL wnioskodawcy. Jednak w AKL

kontrolowana hiperstymulacja jajników, brak owulacji

			wnioskodawcy przedstawiono wyniki jedynie dla istotnych klinicznie punktów końcowych**, tj. żywo urodzone dziecko, ciążę, porody, zespół nadmiernej stymulacji jaj ków. Nie uwzględniono natomiast punktów końcowych dotyczących odpowiedzi jaj ków na stymulację gonadotropinami, z wyjątkiem liczby oocytów otrzymanych podczas stymulacji (najczęściej raportowany punkt końcowy w badaniach), który przedstawiono w uzupełnieniu do analiz wnioskodawcy.
Typ badań			Nie wyszukiwano badań obserwacyjnych, na podstawie których można by ocenić skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji.
Inne kryteria			Brak uwag.

\*w AKL wnioskodawcy podano miary efektów, jedynie przy określaniu PICO, jednak w strategii wyszukiwania wykorzystano tylko słowa kluczowe dotyczące populacji, interwencji i typu badań (dokładny opis patrz w pkt. 3.3.1.1.); \*\*podano, że oparto się na opinii Agencji prezentowanej na konferencji „Innowacje w leczeniu niepłodności” w dniu 26.06.2013 r.

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

[Redacted text block containing the description of studies included in the clinical analysis. The content is obscured by yellow bars.]



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



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

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


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





bd – brak danych, i.m. – zastrzyk domięśniowy, s.c.– zastrzyk podskórny, ASRM – Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, ACA – analiza dostępnych przypadków, ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem, mITT – zmodyfikowana analiza ITT, PP – analiza zgodna z protokołem leczenia,

<sup>A</sup> w publikacji Cheon 2004 błędnie przypisano nazwę Puregon<sup>®</sup> produktowi hCG; <sup>B</sup> średnia dobowa dawka leku stosowana podczas cyklu stymulacji, obliczona na podstawie opublikowanej średniej całkowitej dawki leku na cykl i średniego czasu stymulacji; <sup>C</sup> w publikacji Dickey 2003 podano skumulowane wyniki z dwóch odrębnych RCT, z których jedno przedstawiono w publikacji [redacted]. Dane zawarte w obu publikacjach pozwoliły na ekstrakcję wyników dla badania wcześniej nieopublikowanego. W analogiczny sposób wyekstrahowano wyniki dla [redacted] na potrzeby przeglądu systematycznego, przygotowanego przez Cochrane Collaboration (van Welj 2011); <sup>D</sup> publikacja [redacted] dotyczy dodatkowego okresu obserwacji kobiet włączonych do badania [redacted]; <sup>E</sup> skumulowane dwie grupy przyjmujące suplementację fazy lutealnej progesteronem w postaci mikronizowanych wkładek dopochwowych lub oleju; <sup>F</sup> do badania zrandomizowano 120 pacjentów, jednak leczenia nie rozpoczęło 10 pacjentek; <sup>G</sup> publikacja [redacted] dotyczyła kohorty pacjentów włączonych do badania [redacted], u których przeprowadzono do trzech cykli stymulacji jajeczkowania, po niepowodzeniu poprzedniego cyklu; <sup>H</sup> do badania początkowo włączono 1424 pacjentów, jednak z analizy wykluczono dane dotyczące 1 pacjenta, który został nieprawidłowo zrandomizowany oraz dane z jednego z ośrodków (33 pacjentów) przed odświeżeniem danych; <sup>I</sup> na podstawie danych zawartych w abstrakcie konferencyjnym [redacted], <sup>J</sup> bazę danych badania zamknięto zanim u większości pacjentek nastąpił poród, z tego powodu brak jest wyników dla tego punktu końcowego.

**Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczących stosowania folitropiny beta u kobiet z brakiem owulacji, u których nie było pozytywnego efektu na leczenie [redacted] [wg tab. 4-10 AKL wnioskodawcy]**

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



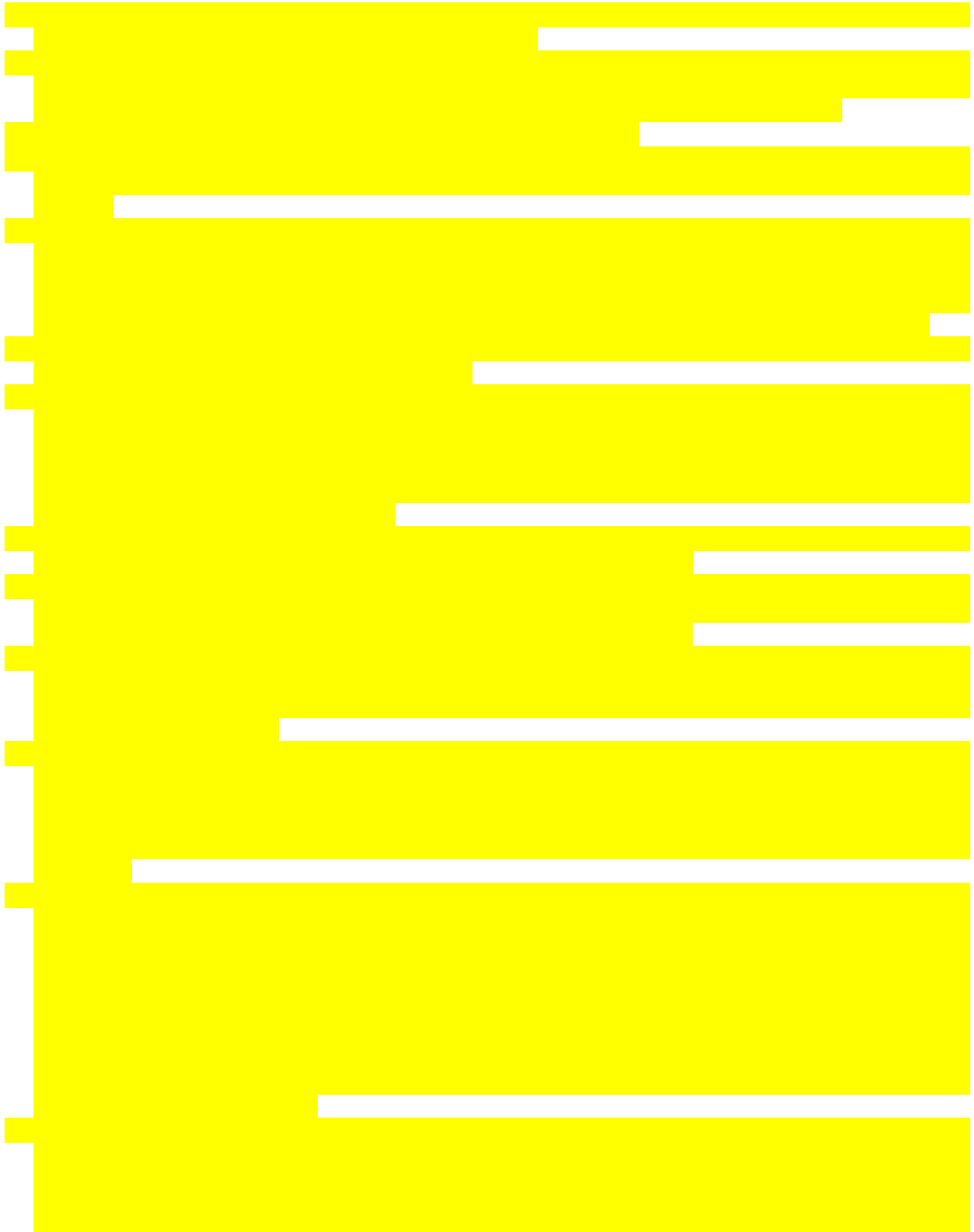


[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki, nieujęte w zastosowanej skali.

Badania skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny beta w stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu



[Redacted text block]

Badania skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny beta u kobiet z brakiem owulacji, u których nie było pozytywnego efektu na leczenie cytrynianem kłomifenu

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[REDACTED]

W AKL wnioskodawcy przyjęto następujące postępowanie:

[REDACTED]

**Ograniczenia AKL wg wnioskodawcy:**

[REDACTED]

**Ograniczenia wg AOTM**

- W AKL wnioskodawcy stwierdzono błędy ekstrakcji danych i obliczeń, które nie wpłynęły na ostateczne wnioski końcowe analizy (patrz – opis pod tabelami z wynikami).
- Nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych z dostępnych badań, które opisywano w AKL wnioskodawcy

[REDACTED] Nie podano także wytłumaczenia takiego postępowania. W AOTM uzupełniono brakujące dane i przeprowadzono stosowne obliczenia w programie RevMan 5.0.25.

- W uzupełnieniu do analiz wnioskodawcy dotyczącym przedstawienia wyników dla liczby pobranych oocytów podano, że „

[REDACTED] Mimo to, autorzy AKL wnioskodawcy nie przeprowadzili kumulacji niniejszych wyników i nie uargumentowali takiego sposobu postępowania.

Należy mieć także na uwadze, że w badaniach różnie raportowano punkty końcowe,

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej podano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny beta z AKL wnioskodawcy (dane wejściowe zweryfikowano z publikacjami źródłowymi<sup>6</sup> i w przypadku ich niezgodności, podawano wartość z badania i obliczenia AOTM) w podziale na oceniane wskazania:

- stymulacja jajczkowania poprzedzona technikami wspomaganego rozrodu, z wyszczególnieniem zapłodnienia pozaustrojowego (IVF/ICSI)
- brak owulacji w porównaniu

W niniejszej AWA przedstawiono także wyniki dla punktów końcowych, które określono w celu AKL wnioskodawcy (m.in.: w ocenie bezpieczeństwa „pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniach klinicznych”) i były dostępne w badaniach, a których nie zawarto w analizie wnioskodawcy, bez uargumentowania takiego sposobu postępowania.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

#### Techniki wspomaganego rozrodu

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności folitropiny beta w porównaniu w zapłodnieniu pozaustrojowym i inseminacji domacicznej [wg AKL wnioskodawcy tab. 12-19, 32-33, 37-40, ryc. 3-9, 22-23, 26-33].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR/RD* [95% CI]	Metaanaliza
		folitropina beta			RR [95% CI]
<b>Zapłodnienie pozaustrojowe</b>					
Poród żywego dziecka					
Ciąża w toku					
Ciąża żywa					
Ciąża kliniczna					
Ciąża wielopłodowa/pacjentkę					
Ciąża wielopłodowa/ciąża kliniczna					

<sup>6</sup> Wyjątkiem było badanie Feigenbaum 2001, w związku z jego brakiem w bazach medycznych.

Poronienie/pacjentkę						
Poronienie/ciążę kliniczną						
Łączna liczba zdarzeń w cyklach bez i z mrożeniem zarodków	Ciąża w toku/pacjentkę <sup>B</sup>					-
	Żywe urodzenie/pacjentkę <sup>C</sup>				0,94 [0,74; 1,20] <sup>E</sup>	-
<b>Inseminacja domaciczna</b>						
Ciąża kliniczna/pacjentkę		Feigenbaum 2001	11/38 (28,95)	16/73 (21,92)	1,32 [0,68; 2,56]	1,14 [0,82; 1,59]
		Gerli 2004a	9/34 (26,47)	8/31 (25,81)	1,03 [0,45; 2,33]	
		Isaza 2003	25/55 (45,45)	22/53 (41,51)	1,10 [0,71; 1,69]	
Ciąża kliniczna/cykl		Feigenbaum 2001	11/38 (28,95)	16/73 (21,92)	1,32 [0,68; 2,56]	1,11 [0,77; 1,60]
		Gerli 2004a	9/71 (12,68)	8/67 (11,94)	1,06 [0,44; 2,59]	
		Isaza 2003	25/118 (21,19)	22/106 (20,75)	1,02 [0,61; 1,70]	
Ciąża biochemiczna/pacjentkę		Feigenbaum 2001	13/38 (34,21)	19/73 (26,03)	1,31 [0,73; 2,36]	1,28 [0,72; 2,28]
		Gerli 2004a	1/34 (2,94)	1/31 (3,23)	0,91 [0,06; 13,96]	
Ciąża biochemiczna/cykl		Feigenbaum 2001	13/38 (34,21)	19/73 (26,03)	1,31 [0,73; 2,36]	1,29 [0,72; 2,29]
		Gerli 2004a	1/71 (1,41)	1/67 (1,49)	0,94 [0,06; 14,79]	
Ciąża wielopłodowa/pacjentkę		Feigenbaum 2001	4/38 (10,53)	8/73 (10,96)	0,96 [0,31; 2,99]	0,96 [0,42; 2,18]
		Isaza 2003	5/55 (9,09)	5/53 (9,43)	0,96 [0,30; 3,14]	
Ciąża wielopłodowa/ciążę kliniczną		Feigenbaum 2001	4/11 (36,36)	8/16 (50,00)	0,73 [0,29; 1,83]	0,80 [0,39; 1,62]
		Isaza 2003	5/25 (20,00)	5/22 (22,73)	0,88 [0,29; 2,64]	
Poronienie/pacjentkę		Gerli 2004a	1/34 (2,94)	1/31 (3,23)	0,91 [0,06; 13,96]	0,71 [0,16; 3,09]
		Isaza 2003	2/55 (3,64)	3/53 (5,66)	0,64 [0,11; 3,69]	
Poronienie/ciążę kliniczną		Gerli 2004a	1/9 (11,11)	1/8 (12,50)	0,89 [0,07; 12,00]	0,66 [0,16; 2,72]

<sup>E</sup> obliczenia własne AOTM, ponieważ w AKL wnioskodawcy podano wartości dla żywych urodzeń na przeprowadzone cykle, czyli 54/147 (36,73%) dla folitropiny beta i 40/115 (34,78%)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności folitropiny beta w [redacted] w zapłodnieniu pozaustrojowym [wg AKL wnioskodawcy tab. 12,13, 15-19, 32-33 ryc. 3, 4, 6-9, 22-23].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI]	Metaanaliza
		folitropina beta	[redacted]		RR [95% CI]
Poród żywego dziecka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ciąża w toku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ciąża kliniczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ciąża biochemiczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ciąża wielopłodowa/pacjentkę	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,62 [0,33; 7,90] <sup>c</sup>	0,64 [0,20;2,09] <sup>c</sup>
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ciąża wielopłodowa/ciąża kliniczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Poronienie/pacjentkę	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Poronienie/ciążę kliniczną	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Łączna liczba zdarzeń w cyklach bez i z mrożeniem zarodków	ciąża w toku/pacjentkę <sup>B</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	żywe urodzenie/pacjentkę <sup>B</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

<sup>A</sup> dotyczy liczby porodu bliźniąt, <sup>B</sup> dane z sześciu cykli z mrożeniem zarodków, <sup>C</sup> obliczenia własne AOTM, w związku z błędnym przyjęciem danych do obliczeń w AKL wnioskodawcy (na ryc. 8 przedstawiono obliczenia dla ciąży wielopłodowej/pacjenta w grupie folitropiny beta: 13/54 i w grupie [redacted]: 8/35).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności folitropiny beta w porównaniu [redacted] w zapłodnieniu pozaustrojowym [wg AKL wnioskodawcy tab. 12-19, 32-33, ryc. 3-9, 22-23]

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI]	Metaanaliza
		folitropina beta	[redacted]		RR [95% CI]
Poród żywego dziecka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ciąża w toku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ciąża żywa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Ciąża kliniczna						
Ciąża biochemiczna						
Ciążę wielopłodową/pacjentkę						
Ciążę wielopłodową/ciążę kliniczną						
Poronienie/pacjentkę						
					1,33 [0,83;2,13] <sup>C</sup>	
Poronienie/ciążę kliniczną						
Liczba zdarzeń w cyklach po mrożeniu zarodków	ciąża kliniczna/pacjentkę <sup>A</sup>					
	ciąża w toku/pacjentkę <sup>A</sup>					
	poronienie/ciążę kliniczną <sup>A</sup>					
	ciąża wielopłodowa/ciążę kliniczną <sup>A</sup>					
łączna liczba zdarzeń w cyklach bez i z mrożeniem zarodków	ciąża w toku/pacjentkę					

<sup>A</sup> dane z sześciu cykli z mrożeniem zarodków, <sup>B</sup> uzupełniono w AOTM, w związku z nieprzedstawieniem niniejszych danych w AKL wnioskodawcy, <sup>C</sup> obliczenia własne AOTM na podstawie dostępnych danych, <sup>D</sup> p=0,058.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dotyczące odpowiedzi jajników na stymulację folitropiny beta w porównaniu do komparatorów w zapłodnieniu pozaustrojowym [wg uzupełnienia wnioskodawcy tab. 1].

Punkt końcowy	Badanie	Folitropina beta		komparator		MD [95% CI], p-value
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Liczba otrzymanych oocytów na pacjentkę <sup>E</sup>	folitropina beta					

	Gordon 2001	12 <sup>B</sup> (7-15) <sup>C</sup>	39	9 <sup>B</sup> (8-11) <sup>C</sup> / 10 <sup>B</sup> (8-14) <sup>C, D</sup>	30/29 <sup>D</sup>	no, p=0,23
<b>folitropina beta</b>						

bd – brak danych, no – nie obliczono, ns – wynik nie istotny statystycznie; <sup>A</sup> podano odpowiednio dla urofolitropiny podskórnej i domięśniowej; <sup>B</sup> mediana; <sup>C</sup> zakres międzykwartylowy; <sup>D</sup> podano odpowiednio dla Normegonu i Humegonu; <sup>E</sup>

### Brak owulacji

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności folitropiny beta w porównaniu do w braku owulacji [wg AKL wnioskodawcy tab. 45-49, ryc. 35-38].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI]	Metaanaliza
		folitropina beta			RR [95% CI]
Ciąża w toku				1,12 [0,66; 1,90] <sup>A</sup>	-
Ciąża kliniczna/pacjentkę					1,02 [0,73; 1,45] <sup>A</sup>
				0,97 [0,59; 1,61] <sup>A</sup>	
Ciążka kliniczna/cykl					1,00 [0,69; 1,47] <sup>A</sup>
				0,97 [0,56; 1,67] <sup>A</sup>	
Ciąża biochemiczna/pacjentkę					-
Ciąża biochemiczna/cykl				1,39 [0,23; 8,20] <sup>A</sup>	-
Ciąża wielopłodowa/pacjentkę					1,03 [0,28; 3,81] <sup>A</sup>
				0,93 [0,19; 4,49] <sup>A</sup>	
Ciąża wielopłodowa/ciążę kliniczną					1,02 [0,29; 3,59] <sup>A</sup>
				0,96 [0,22; 4,24] <sup>A</sup>	
Poronienie/pacjentkę					1
Poronienie/ciążę kliniczną					0,98 [0,47; 2,04] <sup>A</sup>

bd – brak danych, no – nie obliczono, <sup>A</sup> obliczenia własne AOTM na podstawie dostępnych danych; <sup>B</sup> liczbę cykli podano zgodnie z publikacją źródłową, w AKL wnioskodawcy przedstawiono nieprawidłową wartość: 187 cykli; <sup>C</sup> liczbę pacjentów podano zgodnie z publikacją źródłową, w AKL wnioskodawcy podano, że w grupie folitropiny beta było: 82 osoby, : 88 pacjentów; <sup>D</sup> liczbę ciąż klinicznych podano zgodnie z publikacją źródłową, w AKL wnioskodawcy podano, że w grupie folitropiny beta było: 22 i 20 ciąż odpowiednio dla punktu końcowego: ciąża wielopłodowa/ciążę kliniczną i poronienie/ciążę kliniczną, a w : 23 ciąż; <sup>E</sup> uzupełniono w AOTM wg źródeł, w związku z nieprzedstawieniem niniejszych danych w AKL wnioskodawcy.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Techniki wspomaganego rozrodu

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności folitropiny beta w porównaniu [redacted] w zapłodnieniu pozaustrojowym i inseminacji domacicznej [wg AKL wnioskodawcy tab. 20-24, 26, 28-34, 36, 41-44, ryc. 10-14, 16, 18-24, 34].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI]	Metaanaliza
		folitropina beta	[redacted]		RR [95% CI]
<b>Zapłodnienie pozaustrojowe</b>					
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ból brzucha	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ból głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ból w miednicy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cięża pozamaciczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,98 [0,18; 21,37] <sup>c</sup>	0,62 [0,15; 2,57] <sup>c</sup>
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Krwawienie z pochwy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nudności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
OHSS – umiarkowanego stopnia <sup>a</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Skurcze brzucha	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ból	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Hospitalizacja z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Skurcze macicy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Wymioty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Wysypka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
<b>[redacted]</b>					
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zespół nadmiernej stymulacji jajników	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ból głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Krwawienie z pochwy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Nudności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

\* dotyczy 3 cykli stymulacji, <sup>a</sup> zgodnie z publikacją źródłową, w AKL wnioskodawcy podano, że były to zdarzenia umiarkowanego lub ciężkiego stopnia, <sup>b</sup> zgodnie z publikacją źródłową, w AKL wnioskodawcy podano, że nie raportowano tego zdarzenia [redacted]; <sup>c</sup> obliczenia własne AOTM na podstawie dostępnych danych.

## Wyniki [redacted]

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności foli tropiny beta w [redacted] w zapłodnieniu pozaustrojowym [wg AKL wnioskodawcy tab. 20-21, 23-26, 28-30, 32-33, 35-36 ryc. 10-11, 13-16, 18-20, 22-23, 25].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI]	Metaanaliza	
		folitropina beta	[redacted]		RR [95% CI]	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Zdarzenia niepożądane	MEGASET	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ból głowy	MEGASET	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ból w miednicy	MEGASET	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,90 [0,48; 1,69] <sup>l</sup>	
	NCT00802360 <sup>D</sup>	[redacted]	[redacted]	5,18 [0,25;106,33] <sup>l</sup>		
Ból związany z procedurą	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Cięża pozamaciczna	Jansen 1998	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Krwawienie z pochwy	MEGASET	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Nudności	MEGASET	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Zespół nadmiernej stymulacji jajników	MEGASET	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Wzdęcia	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	0,75 [0,32; 1,78] <sup>l</sup>	1,00 [0,48; 2,08] <sup>l</sup>	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
Ból pleców	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,14 [0,02; 1,13] <sup>l</sup>	
	NCT00805935 <sup>D</sup>	[redacted]	[redacted]	0,18 [0,01; 3,66] <sup>l</sup>		
Ból przydatków macicy	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	
Reakcje w miejscu podania	umiarkowanego lub ciężkiego stopnia	MEGASET	26 <sup>G</sup> /375 (6,93 <sup>G</sup> )	19 <sup>G</sup> /374 (5,08 <sup>G</sup> )	1,36 [0,77; 2,42] <sup>l</sup>	-
	wszystkich stopni	MEGASET	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,92 [0,80; 1,06] <sup>l</sup>
	NCT00802360 <sup>B,D</sup>	[redacted]	[redacted]	4,15 [0,47; 36,33] <sup>l</sup>		
Znieczulenie w miejscu wstrzyknięcia <sup>D</sup>	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	2,90 [0,31; 27,44] <sup>l</sup>	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	2,69 [0,11; 64,74] <sup>l</sup>		
Skurcze macicy	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,80 [0,39; 8,33] <sup>l</sup>	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	2,69 [0,11; 64,74] <sup>l</sup>		
Dyskomfort w miednicy <sup>D</sup>	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	0,35 [0,01; 8,36] <sup>l</sup>	0,96 [0,13; 7,01] <sup>l</sup>	
	NCT00805935	[redacted]	[redacted]	2,69 [0,11; 64,74] <sup>l</sup>		
Dyskomfort w brzuchu <sup>D</sup>	NCT00802360	[redacted]	[redacted]	0,35 [0,01; 8,36] <sup>l</sup>	0,32 [0,03; 3,05] <sup>l</sup>	

	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	
Dyskomfort w żołądku <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	0,97 [0,14; 6,54] <sup>l</sup>
	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	
Ból brzucha <sup>D</sup>	NCT00802360 <sup>A</sup>			1,04 [0,27; 4,01] <sup>l</sup>	0,84 [0,29; 2,43] <sup>l</sup>
	NCT00805935 <sup>E</sup>			0,60 [0,10; 3,44] <sup>l</sup>	
Wymioty	NCT00802360			1,04 [0,22; 4,99]	1,00 [0,26; 3,91] <sup>l</sup>
	NCT00805935 <sup>D</sup>			0,90 [0,06; 13,97] <sup>l</sup>	
Zaparcia <sup>D</sup>	NCT00802360			1,04 [0,15; 7,19] <sup>l</sup>	-
Niestrawność <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>l</sup>	1,44 [0,23; 8,82] <sup>l</sup>
	NCT00805935			4,49 [0,22; 91,45] <sup>l</sup>	
Biegunka <sup>D</sup>	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	-
Wzrost aminotransferazy alaninowej <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	-
Spadek apetytu <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>l</sup>	-
Nudności związane z procedurą <sup>D</sup>	NCT00802360			1,04 [0,15; 7,19] <sup>l</sup>	-
Dyskomfort poproceduralny <sup>D</sup>	NCT00805935			1,34 [0,40; 4,50] <sup>l</sup>	-
Ekspozycja na środek toksyczny <sup>D</sup>	NCT00805935			2,69 [0,11; 64,74] <sup>l</sup>	-
Ból mięśni <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	2,90 [0,31; 27,44] <sup>l</sup>
	NCT00805935			2,69 [0,11; 64,74] <sup>l</sup>	
Ból kończyn <sup>D</sup>	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	-
Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	-
Powiększenie węzłów chłonnych <sup>D</sup>	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	-
Ból gardła i krtani <sup>D</sup>	NCT00802360			1,04 [0,15; 7,19] <sup>l</sup>	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	-
Kaszel <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>l</sup>	0,32 [0,03; 3,05] <sup>l</sup>
	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	
Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	NCT00802360			0,69 [0,12; 4,03]	-
Zakażenia grzybicze inne <sup>D</sup>	NCT00802360			1,04 [0,07; 16,30] <sup>l</sup>	-
Zapalenie nosogardzieli <sup>D</sup>	NCT00802360			5,18 [0,25; 106,33] <sup>l</sup>	1,46 [0,26; 8,32] <sup>l</sup>
	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	
Infekcje dróg moczowych <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	-
Zapalenie zatok <sup>D</sup>	NCT00805935			2,69 [0,11; 64,74] <sup>l</sup>	-
Przekrwienie zatok <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	-
Zapalenie skóry <sup>D</sup>	NCT00805935			2,69 [0,11; 64,74] <sup>l</sup>	-
Świąd <sup>D</sup>	NCT00805935			0,90 [0,06; 13,97] <sup>l</sup>	-
Wysypka, w tym uogólniona <sup>D</sup>	NCT00805935			0,90 [0,06; 13,97] <sup>l</sup>	-
Trądzik <sup>D</sup>	NCT00802360			0,21 [0,01; 4,25] <sup>l</sup>	-
Zawroty głowy	NCT00802360			3,11 [0,33; 29,30]	-
Obrzęk obwodowy <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	1,60 [0,22; 11,70] <sup>l</sup>
	NCT00805935			0,90 [0,06; 13,97] <sup>l</sup>	
Wodobrzusze <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	-
Ból pęcherza <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>l</sup>	-
Zmęczenie <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	-
Duszność <sup>D</sup>	NCT00802360			1,04 [0,07; 16,30] <sup>l</sup>	0,58 [0,08; 4,26] <sup>l</sup>
	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	
Uderzenia gorąca <sup>D</sup>	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>l</sup>	-
Migrena <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>l</sup>	-
Depresja <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>l</sup>	-

Bezsenność <sup>D</sup>	NCT00802360			1,04 [0,07; 16,30] <sup>I</sup>	1,62 [0,21;12,30] <sup>I</sup>
	NCT00805935			2,69 [0,11; 64,74] <sup>I</sup>	
Zaburzenia snu <sup>D</sup>	NCT00805935			2,69 [0,11; 64,74] <sup>I</sup>	-
Złość <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>I</sup>	-
Nadwrażliwość na lek <sup>D</sup>	NCT00802360			3,11 [0,13; 75,24] <sup>I</sup>	-
Powikłania w miejscu nacięcia <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>I</sup>	-
Tkliwość piersi <sup>D</sup>	NCT00802360			0,21 [0,01; 4,25] <sup>I</sup>	-
Plamienia ( <i>metrorrhagia</i> ) <sup>D</sup>	NCT00802360			2,07 [0,19; 22,43] <sup>I</sup>	-
Krwotok przedporodowy <sup>D</sup>	NCT00805935			2,69 [0,11; 64,74] <sup>I</sup>	-
Bolesne miesiączkowanie <sup>D</sup>	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>I</sup>	-
Uplawy <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>I</sup>	-
Krwiak <sup>D</sup>	NCT00802360			0,35 [0,01; 8,36] <sup>I</sup>	-
Ból nadłonowy <sup>D</sup>	NCT00805935			0,30 [0,01; 7,19] <sup>I</sup>	-

<sup>A</sup> w tym: ból brzucha, ból dolnej części brzucha i ból górnej części brzucha; <sup>B</sup> w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia, tj.: dyskomfort, rumień, obrzęk, świąd, wysypka; <sup>C</sup> obliczenia własne AOTM, w AKL wnioskodawcy podano, że odsetek wynosi 0%; <sup>D</sup> uzupełniono w AOTM wg źródeł, w związku z nieprzedstawieniem niniejszych danych w AKL wnioskodawcy; <sup>E</sup> w tym: ból brzucha i ból dolnej części brzucha; <sup>F</sup> w publikacji źródłowej podano, że w obu grupach niniejsze zdarzenie miało miejsce u 3% pacjentów (n=10) dla populacji PP, w AKL wnioskodawcy podano obliczenia dla populacji ITT; <sup>G</sup> obliczenia własne AOTM, w publikacji podano, że reakcje w miejscu podania wystąpiły w grupie folitropiny beta u 6% pacjentów w stopniu umiarkowanym i u 1% w stopniu ciężkim, natomiast w [redacted] u 5% osób w stopniu umiarkowanym i 0,3% w stopniu ciężkim, natomiast w AKL wnioskodawcy przedstawiono je łącznie, odpowiednio: 3,47% vs 2,94%; <sup>H</sup> w tym: wzdęcia (*flatulence*) i wzdęcia brzucha (*abdominal distension*); <sup>I</sup> obliczenia własne AOTM na podstawie dostępnych danych.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności foli tropiny beta w porównaniu [redacted] w zapłodnieniu pozaustrojowym [wg AKL wnioskodawcy tab. 20-21, 23-27, 29-33, 36 ryc. 10-11, 13-17, 19-23].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR/RD* [95% CI]	Metaanaliza
		folitropina beta	[redacted]		RR/RD* [95% CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ból głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ból w miednicy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Ból związany z procedurą	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Cięża pozamaciczna					
Dyskomfort w miednicy					
Nudności					1
Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) <sup>A</sup>					
OHSS – umiarkowanego lub ciężkiego stopnia					
Ciężkie zdarzenia niepożądane – OHSS					
				10,91 [0,60; 196,85] <sup>C</sup>	1,00 [0,49; 2,07] <sup>C</sup>
Zdarzenia niepożądane związane z ciążą, w tym poronienie					-
Krwotok przedporodowy					-
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					-
Anemia <sup>B</sup>				0,50 [0,05; 5,45] <sup>C</sup>	-
Zaparcia <sup>B</sup>				1,04 [0,58; 1,87] <sup>C</sup>	-
Niestrawność <sup>B</sup>				<b>3,47 [1,15; 10,49]<sup>C</sup></b>	-
Wzdęcia <sup>B</sup>				0,50 [0,09; 2,70] <sup>C</sup>	-
Wymioty w ciąży <sup>B</sup>				1,23 [0,73; 2,06] <sup>C</sup>	-
Choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa <sup>B</sup>				0,05 [0,05; 5,45] <sup>C</sup>	-
Infekcje układu moczowego <sup>B</sup>				0,50 [0,20; 1,22] <sup>C</sup>	-
Komplikacje poproceduralne <sup>B</sup>				1,12 [0,81; 1,56] <sup>C</sup>	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa <sup>B</sup>				0,33 [0,07; 1,63] <sup>C</sup>	-

\*wartość RD podawano tylko, gdy wynik uzyskał istotną statystycznie różnicę; <sup>A</sup> w niniejszej AWA nie podano wyników z badania [redacted], ponieważ w źródle przedstawiono wyniki tylko dla umiarkowanego-ciężkiego OHSS i ciężkiego OHSS; <sup>B</sup> uzupełniono w AOTM wg źródeł, w związku z nieprzedstawieniem niniejszych danych w AKL wnioskodawcy; <sup>C</sup> obliczenia własne AOTM na podstawie dostępnych danych, <sup>D</sup> p=0,05.



**Brak owulacji**

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności foli tropiny beta w porównaniu [redacted] w braku owulacji [wg AKL wnioskodawcy tab. 50].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI]	Metaanaliza
		folitropina beta	[redacted]		RR [95% CI]
Zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)	Coelingh Bennink 1998	8/105 (7,62)	3/67 (4,48)	1,70 [0,47; 6,19]	-
Hospitalizacja z powodu OHSS	Coelingh Bennink 1998	1/105 (0,95)	0/67 (0)	1,92 [0,08; 46,56]	-

**Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon**

Po podaniu niniejszego produktu nie obserwowano bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ). Częste działania niepożądane ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) obejmowały u kobiet: ból głowy, wzdęcia, ból brzucha, zespół hiperstymulacji jajników, ból w obrębie miednicy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym: ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd), a u mężczyzn<sup>7</sup>: ból głowy, trądzik, wysypkę, torbiel jądra, ginekomastię, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym: zgrubienie i ból). Do niezbyt częstych działań niepożądanych u kobiet zaliczono: dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcie, biegunkę, nudności, dolegliwości ze strony piersi (w tym: tkliwość, ból i/lub obrzęk, ból sutka), krwotok maciczny, torbiel jajnika, powiększenie jajników, skręt jajnika, powiększenie macicy, krwotok z pochwy, uogólnione reakcje nadwrażliwości (w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd).

Dodatkowo raportowano ciężce pozamaciczne, poronienia i ciężce mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciężciami.

Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania produktów Puregon i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic.

**Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa**

W AKL wnioskodawcy podano, że w dniu 26.07.2013 r. przeszukano strony internetowe URPL, EMA oraz FDA i nie znaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem leku Puregon.

**3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W dniu 11 grudnia 2013 r. w AOTM przeszukano strony internetowe URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Puregon (folitropina beta).

**3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej**

AKL wnioskodawcy wykonano w oparciu o systematyczny przegląd dowodów naukowych z metaanalizą ich wyników. Do analizy włączono [redacted] randomizowanych badań klinicznych: [redacted] badań dotyczyło stymulacji jajeczkowania w technikach wspomaganego rozrodu, w których folitropinę beta [redacted] badania – braku owulacji, w których folitropinę beta porównano z urofolitropiną. Badania dotyczące technik wspomaganego rozrodu odnosiły się do: zapłodnienia pozaustrojowego (IVF/ICSI; [redacted] RCT) oraz inseminacji domacicznej ([redacted] RCT).

**Skuteczność kliniczna****1) Techniki wspomaganego rozrodu****a) Zapłodnienie pozaustrojowe**

<sup>7</sup> U mężczyzn (n=30) pojedynczo raportowane działania niepożądane zakwalifikowano jako częste, ponieważ ich częstość przekraczała 1%.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**b) Inseminacja domaciczna**

[Redacted text block]

**2) Brak owulacji**

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo**

**1) Techniki wspomaganego rozrodu**

**a) Zapłodnienie pozaustrojowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**b) Inseminacja domaciczna**

[Redacted text block]

**2) Brak owulacji**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania folitropiny beta.

#### 4. Ocena analizy ekonomicznej

##### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 14. Opis analiz ekonomicznych odnalezionych w toku przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Nazwa	Kraj/wskazanie	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania rekombinowanej folitropiny beta (Puregon®) w zapłodnieniu

### Technika analityczna

### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest rekombinowana folitropina beta (Puregon®)

### Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

### Horyzont czasowy

### Dyskontowanie

### Koszty

- 

### Uwaga AOTM

Autorzy analizy nie uwzględnili wszystkich produktów dostępnych na rynku nie podając przyczyny takiego postępowania.





## Ograniczenia według wnioskodawcy

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

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

Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	[redacted]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	[redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	[redacted]
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	[redacted]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono

\* - 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 celu przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu, sprawdzono zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz sprawdzono zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W opinii analityka Agencji, model skonstruowano prawidłowo - nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości czy błędów.

Brak informacji na temat walidowania modelu przez wnioskodawcę.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

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

[redacted]

[redacted]

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











## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych folitropiny beta (Puregon) w następujących stanach klinicznych: kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w technikach wspomaganego rozrodu (ART) oraz w braku owulacji (w tym zespole policystycznych jajników - PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

#### Populacja

W analizie wnioskodawcy odstąpiono od szacowania populacji pacjentek z brakiem owulacji, stosujących gonadotropiny, po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu.

#### Perspektywa

#### Horyzont czasowy

#### Kluczowe założenia

##### *Analizowane scenariusze*

Scenariusz istniejący, który jest aktualnie realizowany, zakłada brak refundacji produktu Puregon.

##### *Scenariusz nowy*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

<sup>8</sup> hCG nie jest komparatorem dla ocenianego leku.



---

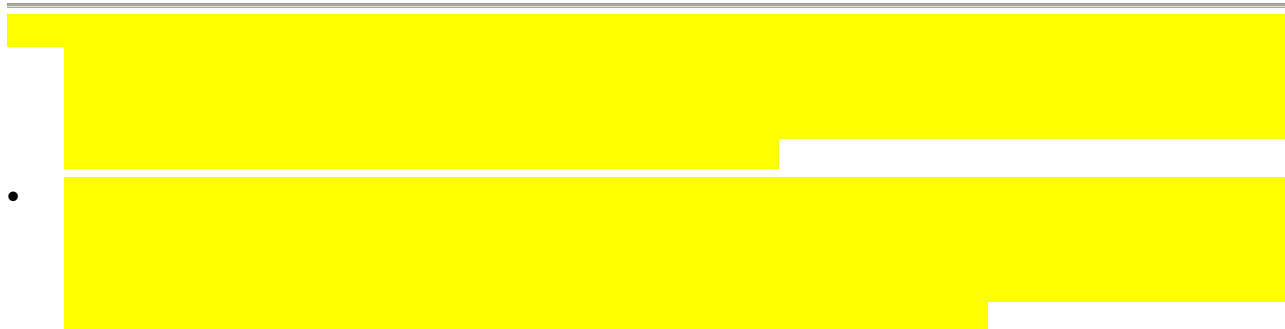
**Koszty**

[Redacted content]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[Redacted content]





## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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?	NIE	W analizie odstępiono od szacowania populacji pacjentek z brakiem owulacji, stosujących gonadotropiny, po niepowodzeniu leczenia cytrynianem kłomifenu, które nie będą stosowały procedur ART.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
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	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie przedstawiono oszacowań kosztów innych leków w analizowanym rynku. Analizę ograniczono jedynie do przedstawienia kosztów ocenianej technologii.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Patrz uwaga powyżej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	?	Patrz rozdział 5.1 opis „Grupa limitowa”
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Patrz rozdział 5.1 opis „Grupa limitowa”
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Podstawowym ograniczeń analizy jest brak przedstawienia oszacowań populacji pacjentek z brakiem owulacji a co za tym idzie braku oszacowań kosztów dla tej populacji. [redacted] jednocześnie szacując koszty tylko dla ocenianej technologii bez szacowania kosztów dla hipotetycznego rynku. Jest to niekonsekwencja w podejściu analitycznym.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

## 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

## 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

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

Tabela 31. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych.

Wskazanie			
a) Kontrolowana hiperstymulacja jajników, celem uzyskania mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu	Zapadalność	Okolo 15 tys cykli stymulowanych docelowo z analogiem GnRH	4000-9000
	Chorobowość	Okolo 10 tys będzie stosowało	10000-24000
	Liczba/odsetek osób stosujących: Puregon	Okolo 30%, pozostałe pacjentki inne preparaty	Brak danych. W praktyce okolo połowa stymulacji jajczkowania w ramach rozrodu wspomaganego medycznie odbywa się z zastosowaniem rec FSH (folitropiny beta lub alfa). Finansowanie folitropiny beta może przyczynić się do większego jej stosowania. Dlatego teoretycznie okolo 50% wszystkich protokołów stymulacji jajczkowania (5000 – 12000).
b) Brak owulacji w tym zespół policystycznych jajników (ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS, u kobiet u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu	Zapadalność	-	Brak danych dla Polski.
	Chorobowość	-	Brak wiarygodnych danych dla Polski. Okolo 8- 15% kobiet w wieku rozrodczym ma PCOS. Nie wszystkie są nieplodne i nie wszystkie nieplodne podejmują leczenie. Można założyć, że okolo 200000 kobiet wymaga indukcji jajczkowania. Lekiem pierwszego rzutu jest cytrynian kłomifenu. U okolo 20-30% stwierdza się oporność na ten lek. Zatem okolo 40000 - 60000 pacjentek może wymagać indukcji jajczkowania rekombinowanym FSH. Jednak skuteczność indukcji jajczkowania mierzona ilością uzyskanych ciąż wynosi okolo 30% i potrzebne są kolejne cykle indukcji.
	Liczba/odsetek osób stosujących: Puregon	Okolo 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 okolo 30% chorych z PCOS.







[Redacted text block]

Należy podkreślić, że wyniki BIA nie obejmują kosztów dotyczących nier refundowanych komparatorów, wnioskodawca uwzględnił w analizie jedynie koszty technologii wnioskowanej.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 5-6 grudnia 2013 r. w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w kontrolowanej hiperstymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu, a także dotyczących leczenia braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *infertility, ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation, assisted reproductive techniques, gonadotrophins, follitropin beta* oraz ich polskie odpowiedniki. Nie stosowano ograniczeń czasowych.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
  - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
  - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
  - Belgian Health Care Knowledge Centre [kce.fgov.be];
  - National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov];
  - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
  - Agency for Healthcare Research and Quality amerykańskiego Department of Health and Human Services [www.ahrq.gov];
  - Centre for Reviews and Dissemination, University of York [<http://www.york.ac.uk/>];
  - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
  - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
  - ECRI Institute [<https://www.ecri.org/>];
  - East Lancashire Medicines Management Board [<http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/>];
  - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines/>];
  - Institute for Clinical Systems Improvements [[https://www.icsi.org/guidelines\\_\\_more/](https://www.icsi.org/guidelines__more/)];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemem niepłodności:
  - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne [<http://www.poltowgin.pl/>];
  - European Society of Human Reproduction and Embryology [<http://www.eshre.eu/>];
  - Society for Reproductive Endocrinology and Infertility [<http://www.socrei.org/>];
  - The American Fertility Association [<http://www.theafa.org/>];
  - International Federation of Fertility Societies [<http://www.iffs-reproduction.org/>].

W toku wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych, które włączono do niniejszej AWA (dwie polskie, europejską, brytyjską, amerykańską i australijską). Należy zauważyć, że każdy z dokumentów odnosi się do leków z grupy gonadotropin w sposób ogólny, nie precyzując zaleceń względem substancji czynnych.

Trzy spośród wymienionych wytycznych (polskie i brytyjska) zalecają uwzględnienie gonadotropin w procedurach związanych z zapłodnieniem pozaustrojowym w celu uzyskania mnogich pęcherzyków, w tym PTG 2012 oraz PTMR 2011 w przygotowaniu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego w skojarzeniu zarówno z agonistami, jak i antagonistami GnRH oraz jako druga linia leczenia (po wcześniejszym leczeniu CC) w procedurze inseminacji domacicznej. Z kolei NICE 2013 rekomenduje rekombinowane gonadotropiny podczas przygotowania do procedury IVF.

Każda z odnalezionych rekomendacji zawiera ponadto zalecenia dotyczące postępowania w celu stymulacji monoowulacji u kobiet z niepłodnością lub zaburzeniami płodności, w tym wśród kobiet z PCOS. Wytyczne europejskie, brytyjskie i australijskie sugerują stosowanie gonadotropin w drugiej linii leczenia (po terapii CC). W rekomendacjach polskich (PTG 2012, PTMR 2011) oraz amerykańskiej (ACOG 2009) nie sprecyzowano, w której linii leczenia zalecana jest terapia gonadotropinami.

Tabela 38. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
----------------------	------------------------	------------------	---

		rekomendacji	
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), Polska, 2012/ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTMR), Polska, 2011	Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności	Konsensus ekspertów uzyskany w oparciu o badania kliniczne o najwyższej jakości oraz doświadczenia własne płynące z praktyki klinicznej ekspertów.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Gonadotropiny, w tym rFSH zalecane są w drugiej linii leczenia</b>, po terapii CC, w celu indukcji hiperowulacji w przygotowaniu do procedury inseminacji domacicznej, w przypadku braku odpowiedniej reakcji na lek, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz jeśli wiek pacjentki przekracza 37 lat.</li> <li>Gonadotropiny uwzględnione są w rekomendacji jako dodatek do protokołów stymulacyjnych przygotowujących do procedury zapłodnienia pozaustrojowego, opartych na agonistach lub antagonistach GnRH. Nie sprecyzowano jakiego rodzaju gonadotropiny są zalecane do użycia (rekombinowane czy pomenopauzalne).</li> <li><b>Stosowanie preparatów z grupy gonadotropin</b> (w tym rekombinowanych) rekomendowane jest w celu indukcji monoowulacji u kobiet z PCOS. Nie sprecyzowano przy tym, w której linii leczenia zalecane jest stosowanie gonadotropin.</li> </ul>
European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Europa, 2008	Prawidłowa praktyka kliniczna w rozrodzie wspomaganym	Poparty dowodami naukowymi punkt widzenia ekspertów w dziedzinie rozrodu wspomaganego.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Terapia gonadotropinami rekomendowana jest jako druga linia leczenia</b> pacjentek, wśród których nie uzyskano owulacji lub ciąży po leczeniu antyestrogenami (CC) lub jako leczenie podstawowe dla pacjentek z niewydolnością lub dysfunkcją czynności podwzgórza.</li> <li>Wytyczne nie uwzględniają opisu interwencji zalecanych w celu uzyskania kontrolowanej hiperstymulacji w programach wspomaganego rozrodu.</li> </ul>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2013	Płodność – ocena i leczenie osób z problemami związanymi z płodnością	Rekomendacje oparte o najwyższej jakości dostępne dowody naukowe.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>rFSH rekomendowane są</b> w stymulacji jajników w ramach procedury przygotowawczej do IVF (gdzie dawka początkowa ustalana jest indywidualnie). Stymulacja jajników za pomocą gonadotropin (jak również cytrynianu klomifenu) przynosi większą skuteczność IVF niż naturalny cykl.</li> <li>Wytyczne nie uwzględniają opisu interwencji zalecanych w leczeniu braku owulacji. Wymienia się natomiast interwencje rekomendowane w szerszym wskazaniu, tj. postępowaniu terapeutycznym w przypadku zaburzeń owulacji, wśród których występuje również brak owulacji. W tym wskazaniu, w ramach zaburzeń owulacji grupy II wg WHO, <b>gonadotropiny są rekomendowane w drugiej linii leczenia</b>, w przypadku niepowodzenia terapii cytrynianem klomifenu.</li> </ul>
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), USA, 2009	Syndrom policystycznych jajników.	Konsensus ekspertów oparty o przegląd dowodów naukowych wysokiej jakości.	<b>Niskie dawki gonadotropin rekomendowane są</b> w celu indukcji owulacji wśród pacjentek z PCOS oraz brakiem owulacji/brakiem miesiączki.
PCOS Australian Alliance, 2011	Oparte na dowodach wytyczne oceny i postępowania terapeutycznego w PCOS.	Rekomendacje oparte o najwyższej jakości dostępne dowody naukowe.	<b>Gonadotropiny rekomendowane są jako druga linia</b> 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 pierwszej linii. Mogą być też wdrożone w pierwszej linii leczenia wśród pacjentek o ww. cechach, które są wrażliwe na leczenie.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W procesie wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wnioskowanych wskazaniach. Zidentyfikowano jedynie zapis kategoryzujący Puregon do grupy leków, możliwych do użycia wyłącznie w ramach angielskiej opieki specjalistycznej (brak możliwości zlecenia leku przez lekarza pierwszego kontaktu)<sup>9</sup>.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Żadna z odnalezionych rekomendacji, zarówno klinicznych jak również refundacyjnych, nie odnosiła się bezpośrednio do zastosowania folitropiny beta w kontrolowanej hiperstymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu, ani też w braku owulacji (w tym

<sup>9</sup> East Lancashire Medicines Management Board, <http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/jmf-index/?EntryId15=27097>, dostęp 9.12.2013 r.





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

[REDACTED]

[REDACTED]

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 40. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Puregonu we wnioskowanych wskazaniach.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	Stosowana od dawna gonadotropina rekombinowana o ustalonym znaczeniu zarówno do stymulacji mnogiego jajczkowania jak i do indukcji jajczkowania. Podawanie penem ułatwia podanie ściślej określonej dawki	Nie mam argumentów przeciw	Powinien być finansowany ze środków publicznych.
[REDACTED]	Puregon zawiera substancję czynną w postaci folitropiny beta i może być stosowany u kobiet poddanych leczeniu niepłodności w celu pobudzenia rozwoju więcej niż jednej dojrzałej komórki jajowej w czasie owulacji. Może być stosowany we wszystkich protokołach stymulacji	Istnieją inne leki (interwencje) stosowane w celu stymulacji jajczkowania, w których nie stosuje się wymienionego leku, a które zapewniają co najmniej równą skuteczność terapeutyczną. Interwencje te są porównywalne w zakresie efektywności kosztowej, a nie są finansowane ze środków publicznych.	Jestem zwolennikiem finansowania folitropiny beta ze środków publicznych w różnych schematach kontrolowanej stymulacji jajczkowania w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie zapłodnienia pozaustrojowego. Jestem zwolennikiem finansowania folitropiny beta ze środków

<sup>10</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

	jajeczkowania. Dodatkowo stosowany jest w celu monofol kularnej indukcji jajeczkowania u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.		publicznych u kobiet z brakiem owulacji na tle zespołu policystycznych jajników, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

## Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Opinia [REDACTED]:

- Argumentami przemawiającymi za finansowaniem Puregonu ze środków publicznych są: „pozytywne oceny pacjentów, wskazania na przyjazny sposób dawkowania. Jako główna przeszkoda w dostępie do preparatu wymieniana jest cena, również u pacjentek poza programem IVF, po niepowodzeniach stymulacji jajeczkowania.”
- „Preparat powinien być dofinansowany, leczeniu podlega nie tylko grupa pacjentów w procedurze IVF, ale też liczna grupa reagujących negatywnie na stymulację cytrynianem klomifenu Stwierdzam zapotrzebowanie wśród pacjentów na dofinansowanie tego preparatu.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754 oraz Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761 we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz we wskazaniu: brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19792-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych, a także ich uzupełnienia względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań. [REDACTED]

### Problem zdrowotny

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

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.

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

30% wszystkich przypadków niepłodności rozpoznawanych jest u kobiet z niewydolnością układu podwzgórzowo-przysadkowego oraz dysfunkcją podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikową. W praktyce klinicznej 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).

### Alternatywne technologie medyczne

[Redacted text block]

Według oceny Agencji wnioskodawca powinien wykonać również porównanie z rekombinowaną folitropiną alfa.

### Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie odstąpiono od szacowania populacji pacjentek z brakiem owulacji, stosujących gonadotropiny, po niepowodzeniu leczenia cytrynianem kломifenu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Należy podkreślić, że wyniki BIA nie obejmują kosztów dotyczących nier refundowanych komparatorów, wnioskodawca uwzględnił w analizie jedynie koszty technologii wnioskowanej.**

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Żadna z odnalezionych rekomendacji, zarówno klinicznych jak również refundacyjnych, nie odnosiła się bezpośrednio do zastosowania folitropiny beta w kontrolowanej hiperstymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu, ani też w braku owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenia cytrynianem klomifenu.

**Uwagi dodatkowe**

Brak

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>AHFMR 2004</b>	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
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Andrews 2011</b>	Andrews R, Brodie M, Chwalisz K, Radiologia interwencyjna u kobiety; Przegląd kliniczny: niepłodność, Cohen S., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2011
<b>ASRM 2008</b>	Current evaluation of amenorrhea; The Practise Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Fertility and Sterility, vol. 90, suppl. 3, November 2008
<b>Bączkowski 2012</b>	Bączkowski T. , Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, Przewodnik Lekarza 2012;1: 154-158
<b>Bieber 2009</b>	Bieber E, Sanfilippo JS, Horowitz IR, Ginekologia kliniczna (wydanie polskie pod redakcją Romualda Dębskiego), Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>CDC 2013</b>	Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2011 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2013.
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>ChPL Puregon</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon®
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>ESHRE 2013</b>	European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. <a href="http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061">http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061</a>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Kuczyński 2005</b>	Kuczyński W., Kontrolowana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny, <i>Gin Prakt</i> 2005; 84, 4: 73-77
<b>Kurzawa 2010</b>	Kurzawa R., Kaniewska D. et al., Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny, <i>Przewodnik Lekarza</i> 2010; 2: 149-152
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>MZ 2013</b>	Minister Zdrowia. Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. <a href="https://www.premier.gov.pl/files/program_leczenie_nieplodnosci_metoda_zaplodnienia_pozaustrójowego_na_lata_2013_2016.pdf">https://www.premier.gov.pl/files/program_leczenie_nieplodnosci_metoda_zaplodnienia_pozaustrójowego_na_lata_2013_2016.pdf</a>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>NICE 2013</b>	Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, NICE clinical guideline 156, National Institute for Health and Care Excellence, February 2013, <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf</a>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>PTG 2012</b>	Kuczyński W., Kurzawa R. et al., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, <i>Ginekol Pol.</i> 2012, 83, 149-154

<b>PTMR</b>	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. <a href="http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/">http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/</a>
<b>PTMR 2011</b>	Wolczyński S, Radwan M, Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, 2011
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Radomski 2007</b>	Radomski D. et al., Współczesne koncepcje etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników; <i>Ginekol Pol.</i> 2007, 78, 393-399
<b>Saad 2007</b>	Saad A., Gonadotropin induction of Ovulation; <i>Obstetrics, Gynaecology And Reproductive Medicine</i> 17:7, 205-210
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED], Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED]
- Zal. 2. [REDACTED], Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza kliniczna, [REDACTED]
- Zal. 3. [REDACTED], Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza ekonomiczna, [REDACTED]
- Zal. 4. [REDACTED], Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED]
- Zal. 5. [REDACTED], Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED]
- Zal. 6. [REDACTED], Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności, Uzupełnienie, [REDACTED]