



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu
leków Elonva (koryfolitropina alfa)
we wskazaniu:
kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu
z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju
pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział
w programie technika wspomaganego rozrodu**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-4350-24/2013

Data ukończenia: 03.01.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja 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 Dystrybucja 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

<p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AE – analiza ekonomiczna</p> <p>AKL – analiza kliniczna</p> <p>AMH – (niem. <i>Anti-Müllerian Hormon</i>) hormon antymüllerowski</p> <p>AR – analiza racjonalizacyjna</p> <p>ART – (ang. <i>Assisted Reproduction Techniques</i>) techniki wspomaganego rozrodu</p> <p>AW – analiza wnioskodawcy</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BIA – (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>) analiza wpływu na budżet</p> <p>CC – cytrynian klomifenu</p> <p>CDC – <i>Centers for Disease Control and Prevention</i></p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>COH – (ang. <i>Controlled Ovarian Hyperstimulation</i>) kontrolowana hiperstymulacja jajników</p> <p>ESHRE – <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i></p> <p>FSH – (ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>) hormon folikulotropowy</p> <p>GnRH – (ang. <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>) – hormon uwalniający gonadotropinę; gonadoliberyna</p> <p>hCG - (ang. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>) gonadotropina kosmówkowa</p> <p>HMG – (ang. <i>Human Menopausal Gonadotrophin</i>) ludzka gonadotropina menopauzalna</p> <p>HSG – histerosalpingografia</p> <p>HyCoSy - histerosalpingosonografia kontrastowa</p> <p>ICSI – (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>) mikroiniekcja plemnika</p> <p>ICSI-PESA – (ang. <i>Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration</i>) mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza</p> <p>ICSI-TESA – (ang. <i>Testicular Sperm Aspiration</i>) mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji jądra</p> <p>IUI – (ang. <i>Intrauterine Insemination</i>) inseminacja domaciczna</p> <p>ITT – (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>IVF – (ang. <i>In Vitro Fertilisation</i>) zapłodnienie pozaustrojowe</p> <p>j.m. – jednostki międzynarodowe</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>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.)</p> <p>LH – (ang. <i>Luteinizing Hormone</i>) hormon luteinizujący</p> <p>LHRH – (ang. <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>) gonadoliberyna</p> <p>MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>mITT – (ang. <i>modified Intention-To-Treat</i>) – zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem; bierze pod uwagę jaka liczba pacjentów poddanych badaniu została wyłączona z analizy przed podaniem pierwszej dawki leku</p> <p>NHS – <i>National Health Services</i></p>
--

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

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

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

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

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

PP – (ang. *per protocol*) populacja zgodna z protokołem badania

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu

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. 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

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

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.)

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

USG - ultrasonografia

WHO – *World Health Organization*

WMD – (ang. *Weighted Mean Difference*) średnia ważona różnica

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	33
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	43
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	43
4. Ocena analizy ekonomicznej	45
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	45
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	45
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	50
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	51
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	53
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	54
5. Ocena analizy wpływu na budżet	56
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	61
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	61
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	64
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	64
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	65
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	65
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	66
9.1. Rekomendacje kliniczne	66
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	67
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	69
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	69
11. Opinie ekspertów.....	71
12. Kluczowe informacje i wnioski	72
13. Źródła.....	79
14. Załączniki	80

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLR-460-19791-1/KB/13

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:

- Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997077482;
- Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997077499.

Wnioskowane wskazanie:

Kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

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

- [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

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

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów – [redacted]
- Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

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:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

[Redacted]
[Redacted]

[źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf]

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099482;
- Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099499

we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19791-1/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 farmakoeconomicznych:

- Koryfolitropina alfa (Elonva[®]) w leczeniu niepłodności, Analiza problemu decyzyjnego, ██████████, ██████████, Health Quest, Warszawa 2013;
- Koryfolitropina alfa (Elonva[®]) w leczeniu niepłodności, Analiza kliniczna, ██████████, ██████████, Health Quest, Warszawa 2013;
- Koryfolitropina alfa (Elonva[®]) w leczeniu niepłodności, Analiza ekonomiczna, ██████████, ██████████, Health Quest, Warszawa 2013;
- Koryfolitropina alfa (Elonva[®]) w leczeniu niepłodności, Analiza wpływu na budżet, ██████████, ██████████, Health Quest, Warszawa 2013;
- Koryfolitropina alfa (Elonva[®]) w leczeniu niepłodności, Analiza racjonalizacyjna, ██████████, ██████████; Health Quest, Warszawa 2013.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 13 listopada 2013 r., znak: AOTM-OT-4350-24(4)/PK_AZa/2013. Minister Zdrowia (MZ) pismem z dnia 13 listopada 2013 r., znak: MZ-PLR-460-19791-2/KB/13 poinformował wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosków wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełnienia na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie przedmiotowych wniosków. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosków, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 3 grudnia 2013 r., pismem znak MZ-PLR-460-19791-3/KB/13 do AOTM wpłynęły materiały uzupełniające zidentyfikowane braki. Agencja przeprowadziła ostateczną weryfikację wniosków w oparciu o treść załączonych ww. analiz farmakologicznych oraz ich uzupełnienia:

- Koryfolitropina alfa (Elonva[®]) w leczeniu niepłodności – Uzupełnienie, ██████████, ██████████, Health Quest, Warszawa 2013.

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

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, bądź rekomendacji dotyczących refundacji produktu leczniczego Elonva (koryfolitropina alfa) we wnioskowanym wskazaniu.

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 przez Agencję procesu weryfikacji dla produktu leczniczego Zoladex (goserelina) we wskazaniu ściśle związanym z aktualnie poddawany ocenie, tj. we wskazaniu: rozród wspomagany. Goserelina, jako agonista GnRH stosowany w stymulacji jajczkowania, nie uzyskała pozytywnej opinii odnośnie włączenia jej na listę leków refundowanych, zarówno ze strony Rady Przejrzystości jak też Prezesa AOTM.

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
goserelina			
Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu: rozród wspomagany	<p>Stanowisko RP nr 177/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., we wskazaniu: rozród wspomagany.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości uważa, 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. Zoladex w implancie podskórnym długotrwale blokuje wydzielanie gonadotropin co wymusza stosowanie większych dawek leków w celu osiągnięcia kontrolowanej stymulacji jajczkowania.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex, goserelinum, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909990082315 we wskazaniu rozród wspomagany.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex, goserelinum, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz. we wskazaniu: rozród wspomagany, z uwagi na dostępność w Polsce we wnioskowanym wskazaniu tańszych schematów leczenia, o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej i o mniejszej liczbie powikłań (wnioskowany lek jest tańszy od komparatora podstawowego należącego do grupy agonistów GnRH – tryptoreliny, przy braku różnic istotnych statystycznie w efektywności klinicznej).</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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

Epidemiologia

Ocenia się, że co szóste 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 szacują, 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 zdrowotnym dla Częstochowy na lata 2012-2014 liczbę par z problemem niepłodności w Polsce szacuje się na 1,2–1,3 mln oraz ocenia się, że 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” szacuje się, że dla ok. 50% par leczących się z powodu niepłodności, pomocą może być metoda inna niż technika „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. Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne. 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, Kurzawa 2010, Radwan 2011]

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]

Obraz kliniczny

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

Diagnostyka

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

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

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

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

Leczenie i cele leczenia

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych [Bączkowski 2012]. Zgodnie z wytycznymi NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z roku 2013 wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

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

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

Termin „techniki 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) proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- inseminacja wewnątrzmaciczna (ang. *Intra-Uterine Insemination*, IUI) – która pozwala na ominięcie przyczyn niepłodności, takich jak czynnik szyjkowy, zaburzenia owulacji, obniżone parametry nasienia. Podczas terapii pacjentka może być poddana hormonalnej stymulacji lekami: cytrynianem klomifenu, FSH lub oboma jednocześnie [Kurzawa 2010];

b) zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:

- zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro Fertilization*, IVF) – które cechuje najwyższa skuteczność spośród wszystkich metod;

- docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*, ICSI);

- mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ang. *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*, ICSI-PESA) lub jądra (ang. *Testicular Sperm Aspiration*, ICSI-TESA).

Należy zaznaczyć, że wg CDC, do ART nie zalicza się metod leczenia uwzględniających techniki wykorzystujące wyłącznie nasienie (np. IUI) lub procedur, w których kobiety przyjmują leki w celu stymulacji produkcji komórek jajowych bez intencji późniejszego poddania ich zabiegom chirurgicznym.

[CDC 2013]

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

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

Podczas przeprowadzania procedury IUI pacjentka może być poddana hormonalnej stymulacji lekami: cytrynianem klomifenu, FSH lub oboma jednocześnie [Kurzawa 2010].

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 z ww. schematów, równocześnie podawane są gonadotropiny w celu pobudzenia pęcherzyków do wzrostu [Kurzawa 2010]. Najczęściej w tym celu 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 gonadotropin o aktywności LH) oraz w formie leku rekombinowanego (m.in. **wnioskowana koryfolitropina alfa**). FSH (z lub bez aktywności LH) podaje się w celu wystymulowania wzrostu pęcherzyków jajnikowych, podczas gdy preparaty hCG wykorzystuje się do wywołania owulacji dojrzałych pęcherzyków [Saad 2007].

W teorii, rodzaj preparatu gonadotropiny (rekombinowana vs. moczopochodna, o aktywności LH lub nie), użytej w celu stymulacji jajników nie ma dużego oczekiwanego wpływu na efekty leczenia w postaci uzyskanej ciąży [Tarlatzis 2010].

Inne schematy stymulacji owulacji w programach zapłodnienia pozaustrojowego, np. z cytrynianem klomifenu, modyfikowany cykl naturalny lub cykl bez stymulacji, są stosowane wyjątkowo rzadko [Radwan 2011].

Przebieg naturalny i rokowanie

Szacuje się, że w populacji zawierającej również niepełne 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 niepełność nie stanowi poważnego problemu społecznego, ma istotne konsekwencje psychologiczne i ekonomiczne, zarówno na poziomie osobistym, jak i socjalnym. Z punktu widzenia szerszego systemu społecznego bezdzietność to powód do traktowania małżeństwa jako dysfunkcyjnego. Jeśli długotrwałe leczenie tradycyjnymi metodami nie kończy się sukcesem, tzn. urodzeniem dziecka, to u niepełnych 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.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, dawka, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> Elonva, roztwór do wstrzykiwań, 100 mikrogramów, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN: 5909997077482; Elonva, roztwór do wstrzykiwań, 150 mikrogramów, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN: 5909997077499.
Substancja czynna	koryfolitropina alfa
Droga podania	podskórnice
Mechanizm działania	Koryfolitropina alfa to długotrwały stymulant pęcherzyka jajnikowego o takim samym profilu farmakodynamicznym jak rFSH, ale o wyraźnie dłuższym czasie trwania aktywności FSH. Dzięki zdolności do inicjowania i podtrzymywania wzrostu wielu pęcherzyków jajnikowych przez cały tydzień <u>pojedyncze wstrzyknięcie podskórne zalecanej dawki preparatu Elonva może zastąpić pierwsze siedem wstrzyknięć jakiegokolwiek preparatu rFSH podawanego codziennie w cyklu leczenia COH</u> . Długi czas trwania aktywności FSH osiągnięto poprzez dodatnie peptydu karboksy-końcowego podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) do łańcucha β ludzkiego FSH.

[źródło: wnioski o objęcie refundacją, ChPL Elonva]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

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.: 25.01.2010 r.
Wnioskowane wskazanie	Kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Kobiety o masie ciała ≤ 60 kilogramów: pojedyncza dawka 100 mikrogramów. Kobiety o masie ciała > 60 kilogramów: pojedyncza dawka 150 mikrogramów.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych (cytrynian sodu, sacharoza, polisorbit 20, metionina, wodorotlenek sodu, kwas solny, woda do wstrzykiwań); • Nowotwory jajników, piersi, macicy, przysadki lub podwzgórza; • Nieprawidłowe (inne niż menstruacyjne) krwawienie z pochwy bez znanej/rozpoznanej przyczyny; • Pierwotna niewydolność jajników; • Torbiele lub powiększenie jajników; • Przebyty zespół hiperstymulacji jajników (Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS) w wywiadzie; • Jeśli w poprzednim cyklu kontrolowanej stymulacji jajników doszło do wytworzenia więcej niż 30 pęcherzyków o średnicy ≥ 11 mm w badaniu USG; • Liczba pęcherzyków antralnych > 20; • Włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę; • Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

[źródło: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h609.htm>; ChPL Elonva]

Na dzień złożenia niniejszej AWA, Elonva (koryfolitropina alfa) nie uzyskała statusu rejestracyjnego w Stanach Zjednoczonych.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

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

[źródło: wniosek o objęcie refundacją]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 5-6 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania terapeutycznego we wskazaniu określonym we wniosku jako kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programach technika wspomaganego rozrodu. Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe w postaci *assisted reproductive techniques*, *ART*, *ovarian stimulation*, *ovarian hyperstimulation* oraz *ovulation induction*. Nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

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

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

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

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu

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

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Gonal F, Menopur, Fostimon („szacuje, że rozkład częstości stosowania poszczególnych technologii będzie równy”).	„Szacuje się, że poszczególne technologie przy refundacji rozłożą się równo przynajmniej na początku potem może wraz z doświadczeniem wzrastać zastosowanie Elonvy”.	Gonadotropiny moczopochodne: <ul style="list-style-type: none"> Merional, Menopur, Fostimon. 	„W mojej ocenie stosowanie protokołów z antagonistą jest nieco mniej skuteczne ale bezpieczniejsze i wiąże się z mniejszą liczbą powikłań (literatura nie zawsze potwierdza moje stanowisko).	„Nie ma wskazań bezpośrednich jaką gonadotropinę stosować ale Elonva jest jedyną gonadotropiną p przedłużonym działaniu”.
[REDACTED]	„3000 – 7200 cykli. Protokoły stymulacji jajczkowania z gonadotropinami (hMG, FSH – folitropina alfa, folitropina beta) oraz agonistami antagonistycznymi GnRH (ganirelix i cetrorelix). Dane szacunkowe: hMG 50% (Metrodin, Menopur) FSH 50% (z tego rekombinowana folitropina alfa 60-75% (Gonal-F), beta 10-25% (Puregon), folitropina moczopochodna 5-15% (Fostimon))”	„Brak aktywnego leczenia Inseminacja domaciczna Kontrolowana stymulacja jajników z agonistą agonistycznym GnRH. ”	„Cytrynian kломifenu w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym (bardzo niska skuteczność).”	Kontrolowana stymulacja jajników gonadotropinami w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym GnRH. Nie znaczenia rodzaj stosowanych gonadotropin.	„Polskie towarzystwa naukowe rekomendują terapie najskuteczniejsze oraz najbardziej bezpieczne. Jak w punkcie 8 (kolumna <i>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu.</i> ”

Tabela 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu niepłodności

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Gonadotrophinum chorionicum	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	5000 j.m. 1 amp. (+1 rozp. 1 ml)	590999 071353 0	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	18,93	25,58	25,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹	30%	7,67
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist. po 15szt.)	590999 056938 0	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,83	28,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ² Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 tabl.	590999 026742 2	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
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych										
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 tabl. (2 blist. po 15szt.)	590999 056938 0	65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,60	28,83	28,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ² Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	3,20

¹ 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>]

² 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>]

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

[Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

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

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

Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi w ocenianym wskazaniu aktualnie stosuje się następujące produkty lecznicze: zdaniem [redacted] Gonal-F (folitropina alfa), Menopur (menotropina) i Fostimon (urofolitropina), a zdaniem [redacted] Metrodin/Menopur (menotropina), Gonal-F (folitropina alfa), Puregon (folitropina beta) oraz Fostimon (urofolitropina) (**przy czym z grupy rekombinowanych folitropin najczęściej stosowana jest folitropina alfa**).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

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

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text block]

[Redacted text bar]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy AK wnioskodawcy przeszukali następujące systemy baz danych celem zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących efektywności klinicznej rozważanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE (via Ovid),
- *the Cochrane Library*

wszystkie z data odcięcia 09.08.2013 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). W procesie wyszukiwania korzystano również z: referencji odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych (Clinical Trials.gov; Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>).

Strategię wyszukiwania zaprojektowała jedna osoba, a następnie zweryfikowała kolejna. Priorytetem przy projektowaniu strategii było dla wnioskodawcy osiągnięcie maksymalnej czułości. Strategii zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Ze względu na ograniczoną liczbę uzyskiwanych rekordów możliwe było przeprowadzenie wyszukiwania poprzez wprowadzanie haseł dotyczących wyłącznie ocenianej interwencji bez zawężania do konkretnego wskazania. W bazie MEDLINE zastosowano wyszukiwanie typu Text Word [tw], które obejmuje wszystkie słowa i liczby w tytule, streszczeniu i całej treści artykułu, włącznie z jego częścią bibliograficzną. W przypadku strategii zaimplementowanej w bazie EMBASE niepotrzebne wydaje się przeprowadzanie wyszukiwania wg tytułu i abstraktu dla takich samych haseł, dla których przeprowadzono już wyszukiwanie z funkcją Explode.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie selekcji badań wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne i aktualizujące. Agencja nie zidentyfikowała dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych przed lub po dacie złożenia wniosku (wyszukiwanie przeprowadzono 16.12.2013 r.).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Kobiety poddane stymulacji jajeczkowania w technikach wspomaganego rozrodu (ART)	Niespełnienie kryterium włączenia	Brak uwag
Interwencja	Koryfolitropina alfa (Elonva) w dawce zgodnie z zarejestrowanym schematem, w skojarzeniu z antagonistą GnRH		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory			
Punkty końcowe	Brak ograniczeń	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych opublikowane w formie pełnotekstowej	Badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe. Wykluczono także badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 r. włącznie ze względu na - jak podaje wnioskodawca - wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych, raporty badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji	Nie wyszukiwano badań obserwacyjnych, na podstawie których można by ocenić efektywność praktyczną stosowania ocenianej interwencji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	-	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

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

¹ Wszyscy pacjenci zrandomizowani poddani zostali leczeniu.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

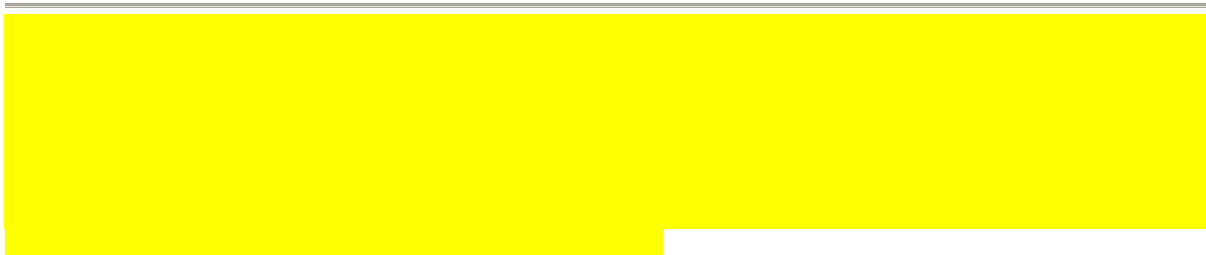
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]



3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę wyników, w sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym. Metaanalizę wykonano zgodnie z zaleceniami QUOROM w programie RevMan wersja 5.0.21. Warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości. W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi. W żadnym analizowanym przypadku nie stwierdzono heterogeniczności wyników badań uniemożliwiających przeprowadzenie metaanalizy ($I^2 > 80\%$).

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano ryzyko względne (RR – ang. *relative difference*) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*).



3.3.2. Wyniki analizy skuteczności



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	+	+
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	+	+
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

-	-			-			-	+	+
	-	-	-	-	-	-			
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

-

-

-

-

-	-			-			-	+	+
	-	-	-	-	-	-			
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

-

-

-

-	-			-			-	+	+
	-	-	-	-	-	-			
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

-

-

-

-

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	+	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	+	+	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	

[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	+	+	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text bar]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	+	+
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w porównaniu z [redacted] w kontrolowanej stymulacji jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Zgodnie z ChPL, do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) stosowania koryfolitropiny alfa zalicza się ból głowy, nudności, zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), ból i dolegliwości w obrębie miednicy, dolegliwości ze strony piersi oraz zmęczenie. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się zawroty głowy, ból brzucha, wymioty, biegunkę, zaparcia, wzdęcie brzucha oraz skręt jajnika.

Ponadto opisywano ciążę pozamaciczną, poronienia oraz ciążę mnogie. Powyższe działania niepożądane są związane z programem ART lub ciążą będącą następstwem programu ART.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Przeszukano bazy danych Medline, Embase oraz Cochrane Library lecz nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania koryfolitropiny alfa w technikach wspomaganego rozrodu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania koryfolitropiny alfa w procedurach wspomaganego rozrodu

Populacja

Analizowana populacją były kobiety poddawane stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu.

Technika analityczna

Interwencja

koryfolitropina alfa w jednorazowej dawce 100 mcg u kobiet o masie ciała ≤ 60 kg lub 150 mcg u kobiet o masie ciała > 60 kg stosowana w skojarzeniu z antagonistą GnRH.

Produkt leczniczy Elonva podawany jest, w odróżnieniu od innych dostępnych preparatów FSH w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego, we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięczkowego.

Komparator

[Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

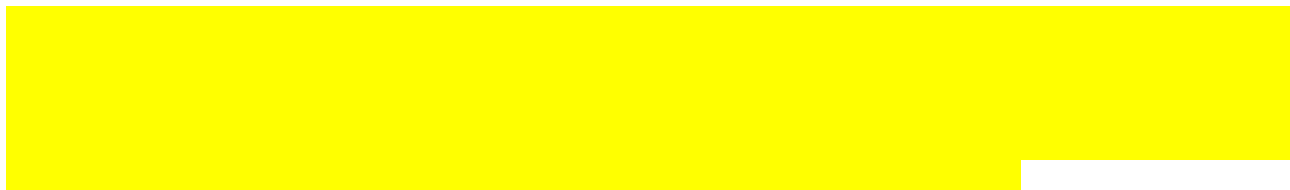
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



W tabelach poniżej przedstawiono wartości poszczególnych parametrów uwzględnione przez autorów AE wnioskodawcy.





Analiza wrażliwości



Model

. Obliczenia wykonano w programie Microsoft Excel.

Ograniczenia według wnioskodawcy


Zgodnie z AE wnioskodawcy:



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. 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?	?	
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	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	?	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	

* - 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 zgodność wartości wejściowych z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń były zgodne z wartościami deklarowanymi. Nie odnaleziono żadnych błędów w strukturze modelu

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto produktu leczniczego Elonva

[Redacted content]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

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

[Redacted]

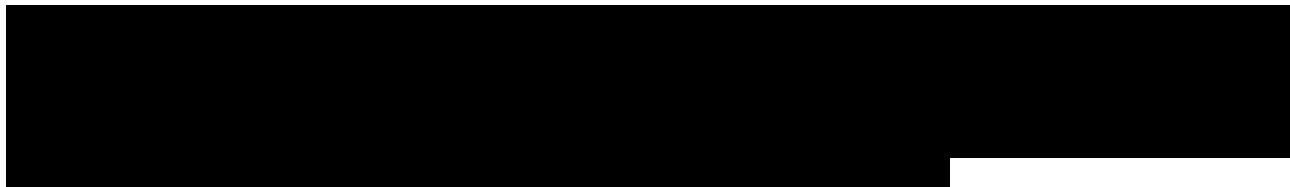
4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania koryfolitropiny alfa w procedurach wspomaganego rozrodu [redacted]

Analizowaną populacją były kobiety poddawane stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu – zapłodnienie pozaustrojowe.

Ocenianą interwencją była koryfolitropina alfa w jednorazowej dawce 100 mcg u kobiet o masie ciała ≤ 60 kg lub 150 mcg u kobiet o masie ciała > 60 kg stosowana w skojarzeniu z antagonistą GnRH. [redacted]



Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) w horyzoncie czasowym [redacted]



Wyniki:

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory.

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 płatnika publicznego (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych koryfolitropiny alfa w kontrolowanej stymulacji jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w technikach wspomaganego rozrodu.

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Populacja kwalifikująca się do programu MZ „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013-2016”

Kryteria Programu MZ ograniczają populację względem populacji oszacowanej na podstawie danych EIM przede wszystkim o pacjentki w wieku powyżej 40 lat oraz cykle zapłodnienia pozaustrojowego, w których przeprowadzono transfer więcej niż dwóch zarodków, które nie są finansowane w ramach programu.

Program MZ przewiduje dofinansowanie do trzech cykli leczenia na parę. W programie przyjęto, że skuteczność każdego cyklu zapłodnienia pozaustrojowego wynosi 30%. W programie założono, że w I roku realizacji, leczenie rozpocznie 2000, w II 5 500, a w III 7 500 par.

Zgodnie z kosztorysem programu MZ szacowane jest przeprowadzenie: 4 350 cykli w I roku, 11 000 w II roku oraz 17 500 w III roku (do 30 czerwca 2016 roku).

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, że z uwagi na brak precyzyjnych danych, od stycznia do czerwca 2016 w ramach programu zrealizowane zostanie proporcjonalnie tyle samo cykli, co w roku 2015. Wobec powyższego w 2015 roku zostanie zrealizowane 11 667 cykli u 5 000 par a w pierwszej połowie 2016 - 5 833 u 2 500 par.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Udziały w rynku

[Redacted text]

Komentarz analityka AOTM:

Powyższe dane pochodzą od wnioskodawcy i nie możliwe było ich zweryfikowanie.

Perspektywa

[Redacted]

Horyzont czasowy

[Redacted]

Kluczowe założenia

[Redacted]

W analizie uwzględniono stosowanie koryfolitropiny alfa w jednorazowej dawce 100 µg u kobiet o masie ciała ≤ 60 kg lub 150 µg u kobiet o masie ciała > 60 kg w skojarzeniu z antagonistą GnRH.

Komentarz analityka AOTM:

[Redacted]

[Redacted]

Rozpatrywane scenariusze

[Redacted]

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

Wartości kosztów przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy są takie same jak wartości przyjęte w ramach analizy ekonomicznej (patrz tabela 34).

Koszty jednostkowe cyklu stymulacji owulacji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zużycie leków

Koryfolitropina alfa stosowana jest w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego w dawce 100 µg lub 150 µg we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięczkowego. Siedem dni po podaniu koryfolitropiny alfa, leczenie można kontynuować, podając codziennie wstrzyknięcie FSH w celu uzyskania optymalnego wzrostu pęcherzyków jajnikowych. Dawka dobowa rFSH może zależeć od odpowiedzi jajników na stymulację. Na podstawie analizy klinicznej autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie,

Komentarz analityka AOTM:

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

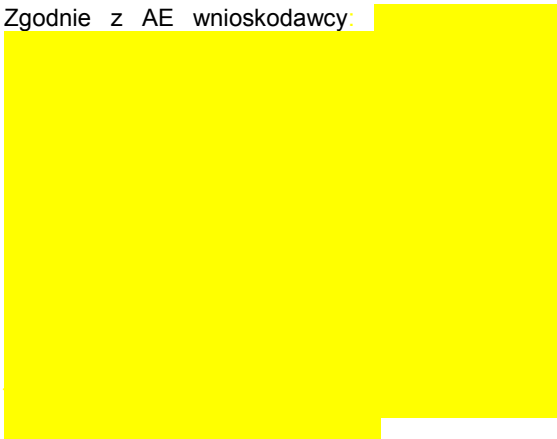

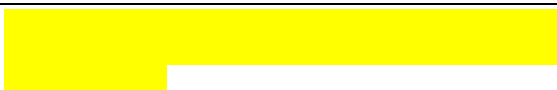
[Redacted content]

[Redacted content]



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z AE wnioskodawcy: 
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	Aktualnie brak jest refundowanych komparatorów dla ocenianego produktu leczniczego. Wszystkie inne rozpatrywane ceny są aktualne.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	 Dodatkowo należy mieć jednak na uwadze fakt, że dane odnośnie udziałów w rynku leków pochodzą od wnioskodawcy i nie możliwe było ich zweryfikowanie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Aktualnie brak refundowanych leków, które mogłyby stanowić komparator dla ocenianej technologii medycznej, z tego powodu nie jest możliwe porównanie przyjętych założeń z danymi NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej w wariancie podstawowym

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

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, że [redacted]. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

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

[redacted]

W poniższych tabelach przedstawiono koszty inkrementalne wariantów skrajnych. Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli następujące założenia:

•Wariant minimalny:

[redacted]

•Wariant maksymalny:

[redacted]

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

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

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

[redacted]

[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych płatnika publicznego (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych koryfolitropiny alfa w kontrolowanej stymulacji jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w technikach wspomaganego rozrodu.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] W analizie uwzględniono stosowanie koryfolitropiny alfa w jednorazowej dawce 100 µg u kobiet o masie ciała ≤ 60 kg lub 150 µg u kobiet o masie ciała > 60 kg w skojarzeniu z antagonistą GnRH. W związku z faktem, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

Powyższe dane pochodzą od wnioskodawcy i niemożliwe było ich zweryfikowanie.

Wyniki:

[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wniosek nie dotyczy finansowania leku w ramach programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z wprowadzenia do refundacji preparatu Elonva.

W analizie wpływu na budżet w wariantach podstawowym oszacowano, że koszty inkrementalne związane z refundacją koryfolitropiny alfa z perspektywy NFZ [Redacted]

Poniższa tabela przedstawia rozwiązanie zaproponowane przez wnioskodawcę, [Redacted]

Tabela 51. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 1 roku)
[Redacted]	[Redacted]

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 stymulacji jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu (zastosowano następujące słowa kluczowe: *infertility, ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation, assisted reproductive techniques, gonadotrophins, corifollitropin*). Nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (via 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](http://www.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/];
- 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 trzy dokumenty uwzględniające zastosowanie gonadotropin we wnioskowanym wskazaniu (PTG 2012, PTMR 2011 oraz NICE 2013). Należy zauważyć, że każdy z dokumentów odnosi się do leków z grupy gonadotropin w sposób ogólny, nie precyzując zaleceń względem poszczególnych substancji. W związku z tym przyjęto, że poszczególne preparaty z grupy gonadotropin są równoważne względem siebie, a poniższe rekomendacje mają na celu pomoc w zdefiniowaniu stanów klinicznych, w których można uwzględnić wdrożenie leczenia gonadotropinami, w tym koryfolitropiną alfa. Ponadto odnaleziono jedną opinię odnoszącą się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego (Prescrire 2011).

Trzy z wymienionych organizacji (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) rekomendują stosowanie gonadotropin w protokołach stymulacyjnych przygotowujących do zapłodnienia pozaustrojowego, zarówno opartych na agonistach GnRH, jak również na antagonistach GnRH.

Substancje z grupy gonadotropin są również rekomendowane przez polskie towarzystwa (PTG, PTMR) w drugiej linii leczenia farmakologicznego w inseminacji domacicznej (przy braku skuteczności lub tolerancji na leczenie cytrynianem klomifenu bądź w przypadku przekroczenia przez pacjentkę 37. r.ż.).

Opinia Prescrire precyzuje, że spośród dostępnych gonadotropin, koryfolitropina alfa nie wyróżnia się większą skutecznością działania w skojarzeniu z antagonistami GnRH, a jednocześnie jej stosowanie niesie za sobą większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci zespołu hiperstymulacji jajników. Sugeruje się zatem stymulację owulacji za pomocą standardowo wykorzystywanych gonadotropin (nie podano jakich).

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), Polska, 2012/ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTMR), 2011	Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności	Konsensus ekspertów uzyskany w oparciu o badania kliniczne o największej wartości oraz doświadczenia własne płynące z praktyki klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> Gonadotropiny zalecane są w drugiej linii leczenia, po terapii CC, w celu indukcji hiperowulacji podczas procedury inseminacji domacicznej, w przypadku braku odpowiedniej reakcji na lek, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz jeśli wiek pacjentki przekracza 37 lat. 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). <p>http://ginekopol.com/fulltxt.php?ICID=985931 http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf</p>
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"> rFSH rekomendowane są w stymulacji jajników w ramach procedury przygotowawczej do IVF (gdzie dawka początkowa ustalana jest indywidualnie). Stymulacja jajników za pomocą gonadotropin (jak również cytrynianu klomifenu) przynosi większą skuteczność IVF niż naturalny cykl. W cyklach stymulacyjnych w procedurze IVF zalecane są z taką samą siłą protokoły oparte zarówno na agonistach jak również antagonistach GnRH. <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf</p>
Prescrire, Francja, 2011	Koryfolitropina alfa (Elonva®). Występowanie zespołu policystycznego jajników.	Opinia wydana zgodnie ze standardami Prescrire	<ul style="list-style-type: none"> Prescrire twierdzi, że koryfolitropina alfa w skojarzeniu z antagonistą GnRH nie wykazuje lepszej skuteczności działania na tle innych gonadotropin, podczas gdy jej stosowanie jest związane z większym ryzykiem wystąpienia OHSS. W związku z tym zaleca się stosowanie innych, standardowo stosowanych preparatów gonadotropin. <p>http://www.prescrire.org/fr/</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano cztery dokumenty, zajmujące stanowisko w sprawie refundacji koryfolitropiny alfa ze środków publicznych (dwa australijskie, jeden francuski i jeden szkocki). Rekomendacje francuska oraz australijskie sugerują włączenie ocenianej substancji na listę leków refundowanych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (PBAC dostarcza opinie dotyczące stosowania leku w dwóch dawkach: pierwsza, odnośnie dawki 100 µg została opublikowana w 2011 r., a druga, dla dawki 150 µg w 2013 r., z czego druga opinia dotyczyła stosowania leku w szerszej populacji). Pozytywne decyzje (HAS 2010 oraz PBAC 2011) uzasadnione są podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania koryfolitropiny alfa do folitropiny beta, z ograniczeniem do populacji pacjentek o małym ryzyku wystąpienia OHSS. Brak zwiększonego ryzyka wystąpienia zespołu hiperstymulacji jest jednocześnie warunkiem koniecznym do spełnienia w celu uzyskania możliwości stosowania wnioskowanego leku.

SMC wydało natomiast w 2010 r. negatywną rekomendację dotyczącą refundacji koryfolitropiny alfa, wynikającą z błędów formalnych leżących po stronie podmiotu odpowiedzialnego dla wnioskowanej technologii. W związku z tym opinii SMC nie należy traktować jako wiążącej z klinicznego punktu widzenia.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, 2010	ELONVA 100 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie koryfolitropiny alfa (zarówno w dawce 100 µg jak również 150 µg) na listę leków refundowanych z Narodowego Ubezpieczenia Zdrowotnego, w ramach grupy leków zatwierdzonych do użycia szpitalnego i w ramach innych świadczeń zdrowotnych, w zarejestrowanych wskazaniach i dawkowaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Terapia wnioskowanym produktem leczniczym jest uznawana za pierwszą linię w skojarzeniu z antagonistami GnRH, dla której istnieje leczenie alternatywne. Możliwość zastosowania ocenianej interwencji ma istotne znaczenie dla pacjentów z niepłodnością. Na podstawie zwiększonego ryzyka wystąpienia OHSS zaleca się jednak wyłączenie z grupy docelowej pacjentek z zespołem hiperstymulacji jajników w historii choroby, zespołem policystycznych jajników lub liczbą pęcherzyków w jamie jajnikowej > 20 (koryfolitropina zwiększa ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników, dlatego nie jest zalecana dla tej grupy pacjentów).</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/elonva_ct_8390.pdf</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2011	Włączenie koryfolitropiny alfa 100 µg na listę leków refundowanych w ramach Sekcji 100 (IVF/GIFT)	<p><u>Zalecenia:</u> PBAC rekomenduje włączenie koryfolitropiny alfa na listę leków refundowanych (leczenie związane z procedurami IVF/GIFT) na podstawie minimalizacji kosztów względem folitropiny beta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PBAC zgadza się ze stanowiskiem wnioskodawcy o braku podrzędności koryfolitropiny alfa względem folitropiny beta w kwestii skuteczności i bezpieczeństwa leków, tylko gdy populacja docelowa ograniczona jest do pacjentów nienarażonych na występowanie OHSS (wnioski pochodzące z wyników badań klinicznych porównujących preparaty). Na podstawie powyższego PBAC, posilując się konstrukcją analizowanych badań klinicznych, sugeruje wyłączenie z refundacji pacjentów z liczbą pęcherzyków w jamie jajnikowej > 20, wagą > 90 kg lub pacjentów poddawanych protokołom opartym na agonistach GnRH, minimalizując tym samym ryzyko wystąpienia OHSS.</p> <p>http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/436BDC8F612AD2A3CA257BF0001C10AB/\$File/Corifollitropin%20ELONVA%20MSD%20PSD%207-4%202011-07%20FINAL.pdf</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2013	Włączenie koryfolitropiny alfa na listę leków refundowanych w ramach Sekcji 100 (IVF/GIFT) dla kobiet o wadze > 90 kg oraz weryfikacja skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa 150 µg na podstawie nowych dowodów naukowych	<p><u>Zalecenia:</u> PBAC rekomenduje uaktualnienie listy leków refundowanych poprzez włączenie koryfolitropiny alfa 150 µg. Rekomenduje również zniesienie ograniczenia co do wagi pacjentek, poszerzając tym samym populację docelową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PBAC uznaje za akceptowalny poziom skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa 150 µg (przy braku podrzędności względem folitropiny beta) wśród pacjentek w wieku 18-36 lat, wśród których istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia OHSS. Oceniając nowe dowody przedłożone przez wnioskodawcę, PBAC nie jest w stanie jednoznacznie stwierdzić braku podrzędności koryfolitropiny względem innych rFSH wśród pacjentek > 90 kg, ze względu na małą liczebność populacji. Uznaje jednak za właściwe zniesienie ograniczenia dotyczącego wagi, jako że wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie wykazały istotnych różnic między badanymi grupami wagowymi.</p> <p>http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/corifollitropin</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Scottish Medicine Consortium (SMC), Wielka Brytania, 2010	Koryfolitropina alfa 100 µg i 150 µg, roztwór do wstrzykiwań	<p>Zalecenia: SMC nie rekomenduje włączenia koryfolitropiny alfa (Elonva®) na listę leków refundowanych w ramach szkockiego NHS stosowanej w ramach kontrolowanej owulacji jajników w skojarzeniu z antagonistami GnRH w celu uzyskania mnogiego jajeczkowania wśród kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu.</p> <p>Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył odpowiednich dokumentów w celu włączenia przedmiotowego produktu do refundacji w ocenianym wskazaniu. Rezultatem tego, SMC nie może zalecić refundacji produktu w ramach szkockiego NHS.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory?ds=Y&searchtext=elonva&category=&submissionType=&fromDate=From%3A&toDate=To%3A&acceptedForUseCheck=Y&acceptedForRestrictedUseCheck=Y&notRecommendedForUseCheck=Y</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące koryfolitropiny alfa we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programach wspomaganego rozrodu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
endacje kliniczne	Francja	Prescrire, 2011			-	Prescrire twierdzi, że stosowanie koryfolitropiny alfa w skojarzeniu z antagonistą GnRH wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia OHSS.
Rekomendacje refundacyjne	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 2010		+		Populacja docelowa ograniczona do osób o małym ryzyku wystąpienia OHSS
	Wielka Brytania (Szkocja)	Scottish Medicine Consortium (SMC), 2010			-	Opinia wydana na podstawie błędów formalnych, nie danych klinicznych.
	Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2011		+		Populacja docelowa ograniczona do osób o małym ryzyku wystąpienia OHSS (wyłączenie z refundacji pacjentów z liczbą pęcherzyków w jamie jajnikowej > 20, wagą > 90 kg lub pacjentów poddawanych protokołom opartym na agonistach GnRH)
	Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2013		+		Populacja docelowa ograniczona do osób o małym ryzyku wystąpienia OHSS (zniesiono ograniczenie co do wagi pacjentek)

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Elonva w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

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]	„Nowa wygodna przyjazna pacjentce forma podania gonadotropin ograniczająca liczbę iniekcji”.	„Jeżeli cena będzie porównywalna do ceny preparatów dawkowanych codziennie to nie mam argumentów przeciw”.	„Powinna być finansowana ze środków publicznych”.
[REDACTED]	„Elonva zawiera substancję czynną - koryfolitropinę alfa, lek który może być stosowany u kobiet poddanych leczeniu niepłodności w celu pobudzenia rozwoju więcej niż jednej dojrzałej komórki jajowej w czasie owulacji. Teoretycznie może być stosowana we wszystkich protokołach stymulacji jajczkowania. W praktyce powinna być stosowana wyłącznie w protokołach z agonistą antagonistycznym GnRH (zgodnie z wnioskiem), w związku z profilem farmakokinetycznym i powiązaniem z nim ryzykiem hiperstymulacji jajników w innych protokołach stymulacji.” „Finansowaniu ze środków publicznych powinna podlegać procedura zapłodnienia pozaustrojowego – jej część biotechnologiczna i kliniczna, łącznie ze stymulacją jajczkowania. Innymi słowy, argumenty za finansowaniem stymulacji	„Istnieją inne leki (interwencje) stosowane w celu stymulacji jajczkowania, w których nie stosuje się wymienionych obok leków, 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 koryfolitropiny ze środków publicznych w kontrolowanej stymulacji jajczkowania <u>wyłącznie</u> w skojarzeniu z agonistą antagonistycznym GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie <u>zapłodnienia pozaustrojowego</u> .”

² Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na luty 2013 r.

Kontrolowana stymulacja jajników

	<p>jajeczkowania do zapłodnienia pozaustrojowego (w tym z użyciem koryfolitropiny, folitropiny beta i ganirelixu) są takie same jak te, które uzasadniają finansowanie ze środków publicznych leczenia niepłodności tą metodą.</p> <p>Wymienione leki mogą być stosowane w różnych protokołach stymulacji jajeczkowania przed zapłodnieniem pozaustrojowym w celu pobudzenia wzrostu i dojrzewania kilku pęcherzyków jajnikowych, co daje możliwość pobrania i zapłodnienia kilku komórek jajowych.</p> <p>Należy jednak wziąć pod uwagę, że protokoły stymulacji jajeczkowania różnią się w zakresie skuteczności, kosztów i bezpieczeństwa.”</p>		
--	--	--	--

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 57. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania Elonva w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Organizacja, 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	Objawy oraz konsekwencje choroby dla osób cierpiących na schorzenia we wnioskowanym wskazaniu
	<p>„Pozytywne oceny pacjentów, niska znajomość preparatu na polskim rynku z uwagi na prawdopodobnie małą popularność preparatu wśród lekarzy ginekologów”.</p>	<p>„Brak argumentów przeciw”.</p>	<p>„Preparat powinien być dofinansowany, koszt leków stymulujących przed procedurą IVF jest kosztem dotkliwym dla większości pacjentów”.</p>	<p>„Ryzyko OHSS, bólowe związane z hiperstymulacją; dyskomfort psychiczny spowodowany niepewnością co do efektów terapii; okresowa izolacja społeczna, spowodowana koniecznością wyłączenia z życia zawodowego i aktywności społecznej z uwagi na konieczność dojazdu do placówki w trakcie prowadzenia kontrolowanej stymulacji (pomiary hormonów, badania USG, badania ginekologiczne)”.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099482;
- Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099499

we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19791-1/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.

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 miesięcy (ESHRE 2013). Inne źródła szacują, 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).

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).

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- c) bezwzględna, występująca w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- d) 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).

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

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych (Bączkowski 2012). Zgodnie z wytycznymi NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z roku 2013 wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

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

Termin „techniki 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) proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:
 - inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI)
- b) zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:
 - zapłodnienie *in vitro* (IVF);

- docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ICSI);
- mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH). 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 COH wykorzystuje się następujące grupy leków: agoniści/antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę – mające na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej i obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki oraz gonadotropiny – umożliwiające wzrost pęcherzyków jajnikowych. Są one łączone w 3 najczęściej stosowane schematy: protokół długi z agonistą gonadoliberyny (GnRH-a), protokół krótki z GnRH-a, protokół krótki z antagonistą GnRH.

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 pacjentów (<35 r.ż.) (ESHRE 2013).

Alternatywne technologie medyczne

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w porównaniu z [redacted] w kontrolowanej stymulacji jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność praktyczna

[Redacted]

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) stosowania koryfolitropiny alfa zalicza się ból głowy, nudności, zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), ból i dolegliwości w obrębie miednicy, dolegliwości ze strony piersi oraz zmęczenie. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się zawroty głowy, ból brzucha, wymioty, biegunkę, zaparcia, wzdęcie brzucha oraz skręt jajnika. Ponadto opisywano ciążę pozamaciczną, poronienia oraz ciążę mnogie. Powyższe działania niepożądane są związane z programem ART lub ciążą będącą następstwem programu ART.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory dla wnioskowanej technologii w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W procesie wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono tylko jedną opinię odnoszącą się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego (Prescrire 2011). Prescrire twierdzi, że koryfolitropina alfa w skojarzeniu z antagonistą GnRH nie wykazuje lepszej skuteczności działania na tle innych gonadotropin, podczas gdy jej stosowanie jest związane z większym ryzykiem wystąpienia OHSS. W związku z tym zaleca się stosowanie innych, standardowo stosowanych preparatów gonadotropin.

Odnosnie rekomendacji refundacyjnych, w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano cztery dokumenty, zajmujące stanowisko w sprawie refundacji koryfolitropiny alfa ze środków publicznych (dwa australijskie, jeden francuski i jeden szkocki). Rekomendacje francuska oraz australijskie sugerują włączenie ocenianej substancji na listę leków refundowanych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (PBAC dostarcza opinie dotyczące stosowania leku w dwóch dawkach: pierwsza, odnośnie dawki 100 µg została opublikowana w 2011 r., a druga, dla dawki 150 µg w 2013 r., z czego druga opinia dotyczyła stosowania leku w szerszej populacji). Pozytywne decyzje (HAS 2010 oraz PBAC 2011) uzasadnione są podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania koryfolitropiny alfa do folitropiny beta, z ograniczeniem do populacji pacjentek o małym ryzyku wystąpienia OHSS. Brak zwiększonego ryzyka wystąpienia zespołu hiperstymulacji jest jednocześnie warunkiem koniecznym do spełnienia w celu uzyskania możliwości stosowania wnioskowanego leku.

SMC wydało natomiast w 2010 r. negatywną rekomendację dotyczącą refundacji koryfolitropiny alfa, wynikającą z błędów formalnych leżących po stronie podmiotu odpowiedzialnego dla wnioskowanej technologii. W związku z tym opinii SMC nie należy traktować jako wiążącej z klinicznego punktu widzenia.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Bieber 2009** Bieber E, Sanfilippo JS, Horowitz IR, Ginekologia kliniczna (wydanie polskie pod redakcją Romualda Dębskiego), Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009
- Bączkowski 2012** Bączkowski T., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, Przewodnik Lekarza 2012;1: 154-158
- CDC 2013** Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2011 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2013.
- ChPL Elonva** Charakterystyka Produktu Leczniczego Elonva®
- ESHRE 2013** European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>
- Kuczyński 2005** Kuczyński W., Kontrolowana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny, Gin Prakt 2005; 84, 4: 73-77
- Kurzawa 2010** Kurzawa R., Kaniewska D. et al., Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny, Przewodnik Lekarza 2010; 2: 149-152
- MZ 2013** Minister Zdrowia. Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. https://www.premier.gov.pl/files/program_leczenie_nieplodnosci_metoda_zaplodnienia_pozaustrujowego_na_lata_2013_2016.pdf
- NICE 2013** Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, NICE clinical guideline 156, National Institute for Health and Care Excellence, February 2013, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>
- Prescrire 2011** Corifollitropine alfa (Elonva®), Gare aux syndromes d'hyperstimulation ovarienne, La Revue Prescrire, Mars 2011/ Tome 31 No. 329
- PTG 2012** Kuczyński W., Kurzawa R. et al., Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, *Ginekol Pol.* 2012, 83, 149-154
- PTMR** Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. <http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/>
- PTMR 2011** Wołczyński S, Radwan M, Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, 2011

- Radwan 2011** Radwan J., Niepłodność i rozród wspomagany. Termedia 2011. 47-65, 185-192, *Ginekol Pol.* Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót, 2012, 83, 149-154
- Saad 2007** Saad A., Gonadotropin induction of Ovulation; *Obstetrics, Gynaecology And Reproductive Medicine* 17:7, 205-210
- Tarlatzis 2010** Tarlatzis BC et al., GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF, *Human Reproduction Update*, Vol.12, No.4 pp. 333–340, 2006

14. Załączniki

Zał. 1. Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności, Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013

Zał. 2. Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności, Analiza kliniczna, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013

Zał. 3. Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności, Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013

Zał. 4. Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013

Zał. 5. Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności, Analiza racjonalizacyjna [REDACTED]; Health Quest, Warszawa 2013

Zał. 6. Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności – Uzupełnienie, [REDACTED], Health Quest, Warszawa 2013