



IGNORANTIA NOCET

Menopur[®] (menotropina)
w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano
pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu
klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem
hipogonadotropowym

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Ferring Sp. z o. o.

Warszawa, 27 listopada 2014

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań innych analiz ekonomicznych; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ferring Sp. z o. o, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa	20
5.3. Jakość życia.....	21
6. Technika analityczna.....	21
7. Analiza kosztów.....	22
7.1. Koszt leków.....	24
7.1.1. Dawkowanie leków.....	24
7.1.2. Ceny leków	26
7.2. Całkowity koszt różniący	30
8. Modelowanie.....	30
8.1. Struktura modelu.....	31
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	33
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	33

8.4. Dyskontowanie.....	35
8.5. Walidacja modelu.....	35
9. Wyniki analizy.....	35
9.1. Analiza minimalizacji kosztów	35
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	38
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	40
10.1. Analiza wartości skrajnych	40
11. Analiza progowa.....	49
12. Ograniczenia i założenia	55
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	56
14. Dyskusja	57
15. Załączniki.....	61
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	61
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	61
15.1.2. Strategia wyszukiwania	62
15.1.3. Selekcja badań.....	63
15.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	65
15.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	66
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	67

16. Spis tabel	70
17. Spis rysunków	73
18. Bibliografia.....	74

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
FSH	ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> - hormon folikulotropowy
HH	hipogonadyzm hipogonadotropowy
HP-hMG	ang. <i>highly purified human menopausal gonadotropin</i> – wysoko oczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna: menotropina
LH	ang. <i>luteinizing hormone</i> – hormon luteinizujący
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PCOS	ang. <i>Polycystic Ovarian Disease</i> – zespół policystycznych jajników
PKB	Produkt Krajowy Brutto
█	█
█	█
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – umowa podziału ryzyka
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Menopur® (menotropina) stosowanego w symulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym.

W analizie porównano menotropinę (HP-HMG) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. ██████████ we wskazaniu zaburzenia owulacji gr. II wg WHO po braku pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu oraz ██████████ ██████████ we wskazaniu zaburzenia owulacji gr. I wg WHO.

Z uwagi na nie wykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami oraz stwierdzenie braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (zarówno w zaburzeniach owulacji gr. I i II wg WHO), zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* (Art. 5. ust. 3.). Podejście zastosowane w analizie ekonomicznej (zastosowanie techniki analitycznej minimalizacji

kosztów) jest zgodne z Art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne, umożliwiające bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną, dowodzące ponadto skuteczności technologii wnioskowanej w uwzględnianym wskazaniu. Na podstawie tego badania możliwe jest porównanie technologii wnioskowanej z refundowanym komparatorem.

Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu oraz Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (zwanych dalej Wytycznymi AOTM)* dodatkowo opracowano analizę kosztów – konsekwencji (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badanie, w którym bezpośrednio porównano HP-HMG vs. [REDACTED] we wskazaniu zaburzenia owulacji gr. I wg WHO oraz badanie, w którym bezpośrednio porównano HP-HMG vs. [REDACTED] we wskazaniu zaburzenia owulacji gr. II wg WHO po braku pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

W celu wyznaczenia kosztów opracowano kalkulator, w którym uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia oraz uwzględniono wskazane komparatory.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano [REDACTED]. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ*) oraz danych refundacyjnych NFZ za lipiec 2014 roku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszty leków podawanych w leczeniu niepłodności.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszty leków podawanych w leczeniu niepłodności.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

WYNIKI [REDACTED]

Wyniki opłacalności we wskazaniu zaburzenia owulacji gr. I wg WHO (HP-HMG vs. [REDACTED])

W *Analizie klinicznej* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami względem współczynnika owulacji, który w opinii analityków jest głównym wyznacznikiem skuteczności leczenia niepłodności. Współczynnik owulacji w czasie jednego cyklu leczenia dla technologii HP-HMG wyniósł 72,2%, natomiast dla technologii [REDACTED] wyniósł 76,5%.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią HP-HMG wynosi 3 560,52 PLN, a [REDACTED]. Inkrementalny koszt stosowania HP-HMG zamiast [REDACTED] wynosi [REDACTED] PLN.

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Menopur®, opakowanie zawierające 1 200 j.m., przy której inkrementalny koszt stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest zerowy ustalona została [REDACTED]

Progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Menopur®, opakowanie zawierające 600 j.m., przy której inkrementalny koszt stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest zerowy ustalona została [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią HP-HMG wynosi [REDACTED] PLN, a [REDACTED]. Inkrementalny koszt stosowania HP-HMG zamiast [REDACTED] wynosi [REDACTED].

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Menopur®, przy której inkrementalny koszt stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest zerowy wynosi [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki analizy minimalizacji kosztów ma [REDACTED].

Wyniki opłacalności we wskazaniu zaburzenia owulacji gr. II wg WHO po braku pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu (HP-HMG vs. █████)

W Analizie klinicznej wykazano, że HP-HMG działa nie mniej skutecznie niż █████ w stosunku do istotnego klinicznie punktu końcowego, którym jest współczynnik owulacji (zarówno w populacji ITT, jak i populacji PP). Współczynnik owulacji dla technologii HP-HMG wyniósł 83,5%, natomiast dla technologii █████ wyniósł 84,9%.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią █████ wynosi █████, a █████. Inkrementalny koszt stosowania HP-HMG zamiast █████ wynosi █████.

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Menopur®, opakowanie zawierające 1 200 j.m., przy której inkrementalny koszt stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest zerowy ustalona została █████

Progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Menopur®, opakowanie zawierające 600 j.m., przy której inkrementalny koszt stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest zerowy ustalona została █████

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią [REDAKTOWANE] wynosi [REDAKTOWANE], a [REDAKTOWANE]. Inkrementalny koszt stosowania HP-HMG zamiast [REDAKTOWANE] wynosi [REDAKTOWANE].

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Menopur®, przy której inkrementalny koszt stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest zerowy wynosi [REDAKTOWANE] dla opakowania leku zawierającego 1200 j.m. oraz [REDAKTOWANE] dla opakowania leku zawierającego 600 j.m.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki analizy minimalizacji kosztów ma [REDAKTOWANE].

Wyniki opłacalności [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted content]

Finansowanie menotropiny w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym w ramach wykazu leków refundowanych umożliwi specjalistom z dziedziny leczenia niepłodności dobór właściwej i skutecznej metody leczenia indywidualnie do potrzeb każdego chorego.

[Redacted content]

[Redacted text block]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce leku Menopur® (menotropina) stosowanego w symulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Lek Menopur® (dostępny w dwóch prezentacjach 1200 i 600 j.m.¹) jest obecnie refundowany jedynie we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART.) w ramach wykazu leków refundowanych w grupie limitowej 69.1. (Hormony płciowe – gonadotropiny).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊗ kobiety, u których zdiagnozowano niepłodność sklasyfikowaną jako brak owulacji, w tym także zespołem policystycznych jajników (grupa II zaburzeń owulacji wg WHO²), u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu lub hipogonadyzmem hipogonadotropowym (grupa I zaburzeń owulacji wg WHO, znaczny niedobór FSH i LH);
- ⊗ kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (grupa I zaburzeń owulacji wg WHO, znaczny niedobór FSH i LH)

Interwencja:

- ⊗ menotropina (HP-HMG).

Komparatory:

[Redacted text]

¹ Jednostki międzynarodowe

² ang. *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊙ uzyskany współczynnik owulacji w cyklu leczenia.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji stosowanych w rozważanych wskazaniach [13].

Na podstawie *Analizy klinicznej* określono, iż komparatorami dla leku Menopur® w zdefiniowanej populacji docelowej są:

- ⊕ w zaburzeniach owulacji gr. II wg WHO po braku pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu: [REDACTED];
- ⊕ w zaburzeniach owulacji gr. I wg WHO: [REDACTED].

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [23] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [27] należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Mając na uwadze powyższe przepisy oraz fakt, że w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań randomizowanych, które umożliwiłyby wykonanie wiarygodnego porównania względem [REDACTED] oraz względem [REDACTED] w leczeniu zaburzeń owulacji gr II wg WHO w *Analizie klinicznej* wykonano porównanie z [REDACTED], dla której odnaleziono badanie umożliwiające wykonania porównania (bezpośredniego). [REDACTED] stanowi więc jedyny komparator uwzględniony w analizie ekonomicznej. W leczeniu zaburzeń owulacji gr I wg WHO odnaleziono badanie umożliwiające wykonanie porównania z jedynym określonym w tym wskazaniu komparatorem, czyli z [REDACTED], który stanowi również komparator uwzględniony w analizie ekonomicznej.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [13].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw kalkulatorze kosztów (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla HP-HMG względem ██████████ stosowanych w Polsce w kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym oraz wyniki porównania bezpośredniego dla HP-HMG względem ██████████ stosowanych w Polsce w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu. W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia oraz uwzględniono wskazane komparatory.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [26])
 - oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [23].
-

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 23]. Biorąc po uwagę przebieg leczenia niepłodności oraz aktualną sytuację refundacyjną (leki refundowane przez maksymalnie 3 cykle leczenia) należy uznać, że wszystkie koszty leczenia ujawniają w okresie zbliżonym do średnio 3 miesięcy. Założenie to jest prawdziwe z uwagi na brak różnic w skuteczności rozpatrywanych technologii medycznych. Powoduje to, że również po zakończeniu refundacji leków przez płatnika publicznego, żadne inne koszty ewentualnego dalszego leczenia niepłodności nie będą różniły chorych korzystających z ocenianych technologii medycznych.

W związku z tym, w analizie przyjęto 3 miesięczny horyzont czasowy. Należy podkreślić fakt, że analitycy zdają sobie sprawę z możliwości, iż nie wszyscy chorzy korzystają z refundowanego leczenia w 3 cyklach pod rząd, w związku z tym okres refundacji może być dłuższy. Nie ma to jednak żadnego wpływu na wyniki analizy oraz na wnioskowanie.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Populacja chorych z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC

Przeprowadzona analiza skuteczności HP-HMG względem ██████ w ramach *Analizy klinicznej* wykazała, że menotropina jest lekiem nie mniej skutecznym niż ██████ w indukcji owulacji. Różnica między grupami nie jest istotna klinicznie.

Podczas analizy pozostałych punktów końcowych potwierdzono, że skuteczność obydwu opiniowanych gonadotropin jest porównywalna. Wyjątkiem są jednak wyniki dotyczące: liczby przedwczesnych urodzeń (niższa w grupie stosującej menotropinę) oraz stężenia FSH

bezpośrednio przed zastosowaniem HCG (wyższe w grupie badanej – w obydwu grupach było jednak w normie).

Tabela 1.
Współczynnik owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania *Platteau 2006*

Badanie	HP-HMG		[REDACTED]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Non-inferiority	IS ³
	n (%)	N	n (%)	N				
Platteau 2006	Populacja ITT							
	76 (83,5)	91	79 (84,9)	93	0,90 (0,41; 1,99)	-0,01 (-0,12; 0,09)	TAK	NIE
	Populacja PP							
	60 (85,7)	70	71 (85,5)	83	1,01 (0,41; 2,51)	0,002 (-0,11; 0,11)	TAK	NIE

Źródło: Analiza kliniczna [13]

Populacja chorych z HH

Analiza dostępnych danych wykazała, że HP-HMG indukuje owulację przynajmniej równie skutecznie jak [REDACTED].

Ocena parametrów klinicznych związanych z owulacją potwierdza powyższe wnioski. Pomimo odnotowania istotnej statystycznie przewagi [REDACTED] względem HP-HMG w stosunku do punktów końcowych, takich jak współczynnik ciąży czy ocena noworodka, według analityków należy z ostrożnością traktować te wyniki, ponieważ na te punkty końcowe mogą potencjalnie wpływać czynniki zakłócające, np. styl życia chorej.

Wyniki punktów końcowych w postaci uzyskanego współczynnika owulacji na cykl leczenia zostały uznane za podstawowe wyniki skuteczności leczenia i zaprezentowane w niniejszym opracowaniu jako komponent analizy CCA.

Zaprezentowane wyniki skuteczności leczenia stanowią podstawę⁴ do wnioskowania odnośnie wyboru techniki analitycznej w postaci analizy CMA.

³ istotność statystyczna

⁴ Nie jest to jednak jedyna podstawa wnioskowania (Rozdział 2.)

Tabela

2.

Współczynnik owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania Carone 2012

Badanie	HP-HMG		[REDACTED]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Carone 2012	Współczynnik owulacji						
	13 (72,2)	18*	13 (76,5)	17*	0,80 (0,17; 3,67)	-0,04 (-0,33; 0,25)	NIE

*w publikacji powyższe dane przedstawiono na 17 chorych przyjmujących HP-HMG i 18 chorych otrzymujących [REDACTED] – autorzy badania prawdopodobnie popełnili błąd

Źródło: *Analiza kliniczna* [13]

5.2. Profil bezpieczeństwa

Populacja chorych z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC

Stosowanie menotropiny (wykazującej aktywność LH) poprzez selektywne pobudzenie pęcherzyków do wzrostu może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na leczenie, OHSS oraz ciąży wielopłodowych. W przypadku częstotści występowania OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie odnotowana różnica między grupami jest statystycznie istotna (prawdopodobnie także klinicznie istotna). Większość analizowanych zdarzeń niepożądanych występowała jednak z porównywalną częstością w obydwu grupach chorych.

Na tej podstawie założono, że HP-HMG i [REDACTED] mają porównywalny profil bezpieczeństwa.

Populacja chorych z HH

Dostępne dane wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa HP-HMG względem [REDACTED] w leczeniu niepłodności. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w przypadku wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych. Odnotowano tylko 1 przypadek ciąży wielopłodowej podczas stosowania HP-HMG i 2 przypadki w grupie leczonej [REDACTED].

Na tej podstawie założono, że HP-HMG i [REDACTED] mają porównywalny profil bezpieczeństwa.

Zaprezentowane wyniki odnośnie bezpieczeństwa stosowanych terapii stanowią podstawę⁵ do wnioskowania odnośnie wyboru techniki analitycznej w postaci analizy CMA.

5.3. Jakość życia

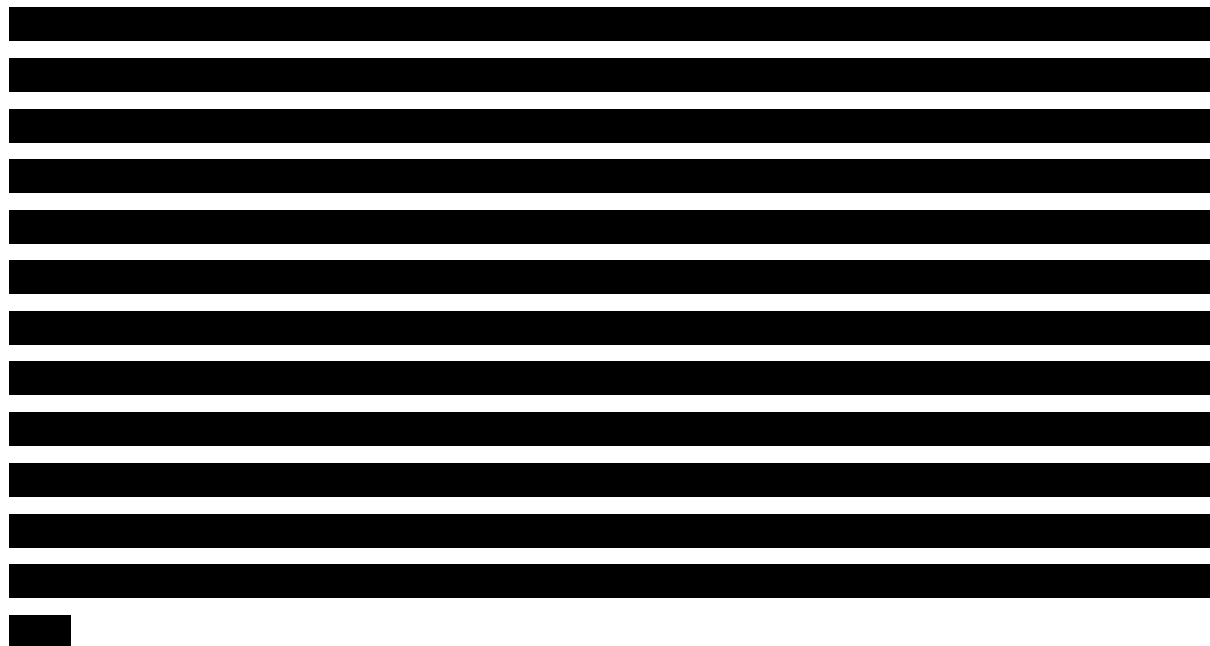
Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (rozdział 2.) w kalkulacjach opłacalności nie uwzględniano wyników skuteczności leczenia, a w związku z tym nie istniała potrzeba określania jakości życia chorych, a co za tym idzie przeprowadzania przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych.

6. Technika analityczna

Z uwagi na nie wykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami w rozważanym wskazaniu oraz stwierdzenie braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia* (Art. 5. ust. 3.). Podejście zastosowane w analizie ekonomicznej (zastosowanie techniki analitycznej minimalizacji kosztów) jest zgodne z Art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne, umożliwiające bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną, dowodzące ponadto skuteczności technologii wnioskowanej w uwzględnianym wskazaniu. Na podstawie tego badania możliwe jest porównanie technologii wnioskowanej z refundowanym komparatorem.



⁵ Nie jest to jednak jedyna podstawa wnioskowania (Rozdział 2.)



Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTM* [1, 23], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce. W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej dla porównania HP-HMG z [REDACTED] w stymulacji owulacji u kobiet z grupą I zaburzeń owulacji wg WHO oraz w porównaniu z [REDACTED] w stymulacji owulacji u kobiet z grupą II zaburzeń owulacji wg WHO rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych. Nie uwzględniano żadnych potencjalnych kosztów różniących technologie lekowe po okresie stosowania tych leków z uwagi na ich porównywalną skuteczność oraz przyjętą technikę analityczną minimalizacji kosztów.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [13] w analizie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono jedną kategorię kosztową: koszt leków.

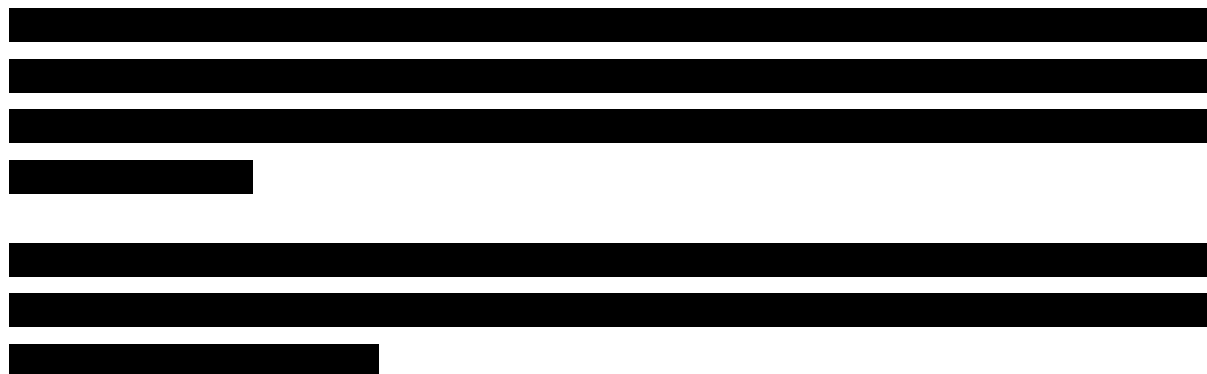
Wymieniona kategoria kosztowa stanowi całkowity koszt różniący oceniane technologie medyczne. Uwzględniony koszt różniący pokrywany jest zarówno przez płatnika publicznego jak i pacjenta stąd wyniki w rozważanych perspektywach analizy będą się od siebie różnić.

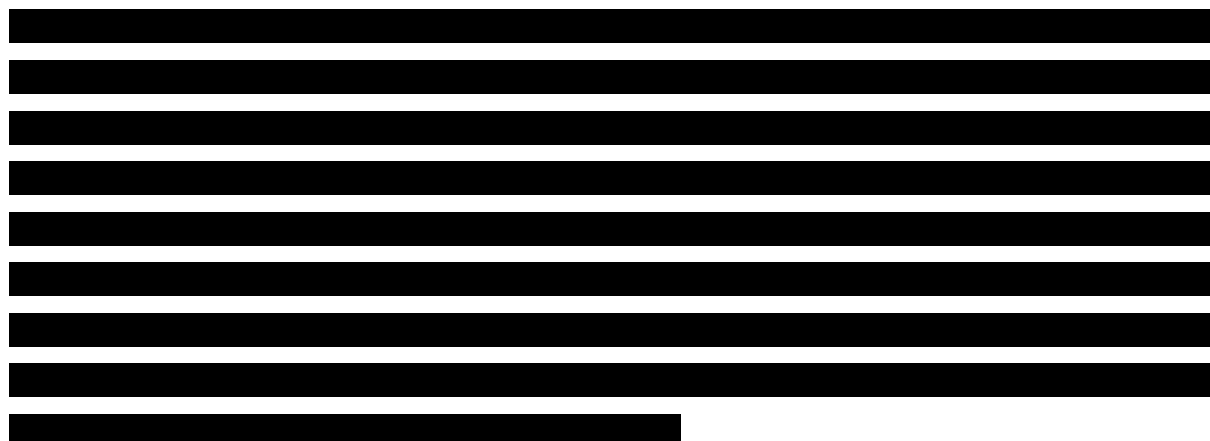
Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty, te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 3.) wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 3.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą (menotropina) i komparatorem () w tej samej wysokości. Czas leczenia chorych (w tym refundowana liczba cykli) jest taki sam oraz wymaga wykonania tych samych badań diagnostycznych w tej samej częstotliwości bez względu na rozważaną technologię medyczną [13].
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem [13].
koszt podania leku	Droga podania rozważanych leków jest taka sama (wstrzyknięcie) a leki podawane są przeciętnie w tej samej długości czasu [19, 13]

Źródło: opracowanie własne

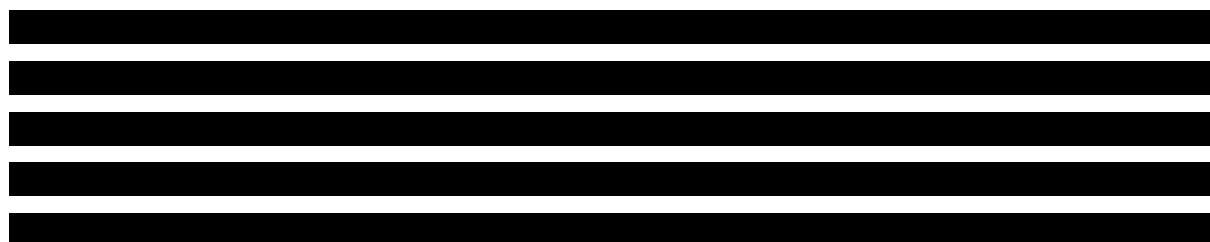




7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Menopur® [9] określono, że menotropina przyjmowana jest we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym. Zgodnie z ChPL schemat dawkowania nie różni się w zależności od sposobu podania. Dodatkowo schemat dawkowania (brak owulacji spowodowany PCOS i innymi czynnikami, hipogonadyzm hipogonadotropowy u kobiet) jest analogiczny. ChPL Menopur® nie wskazuje jednak precyzyjnych wielkości dawek leku, te zależne są od przebiegu procesu leczenia i odpowiedzi na leczenie. Według zaprezentowanego schematu leczenie należy rozpocząć od dawki od 75 j.m. FSH+75 j.m. LH do 150 j.m. FSH+150 j.m. LH na dobę. Następnie, zależnie od odpowiedzi na leczenie, dawkę zaleca się zwiększać co 7 dni o 37,5 j.m. FSH+37,5 j.m. LH. Nie należy dokonywać zwiększenia dawki o więcej niż dwukrotność dawki zalecanej, przy czym maksymalna dawka przyjmowana przez chorą może wynosić 225 j.m. FSH+225 j.m. LH. W ChPL zaznaczone jest, że w przypadku kiedy chora nie odpowiada na leczenie, należy zaniechać terapii po 4 tygodniach a następnie rozpocząć nowy cykl terapii od wyższej dawki początkowej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela

4.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.2. Ceny leków

MENOTROPINA

[19]
ustalono, że lek Menopur® (dostępny w dwóch prezentacjach 1200 i 600 j.m.⁶) jest obecnie refundowany we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART.) w ramach wykazu leków refundowanych w grupie limitowej 69.1. (Hormony płciowe – gonadotropiny).

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

Tabela
Charakterystyka kosztowa menotropiny uwzględniona w analizie [PLN]

5.

Substancja	Nazwa leku	Cena zbytu netto	Cena detaliczna	koszt w perspektywie płatnika publicznego	koszt w perspektywie wspólnej
HP-hMG	Menopur®, 1200 j.m. FSH + 1200 j.m. LH				

⁶ Jednostki międzynarodowe

	Menopur®, 600 j.m. FSH + 600 j.m. LH				
--	---	--	--	--	--

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Tabela

6.

[Redacted text block]

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela

9.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

7.2. Całkowity koszt różniący

Na podstawie wskazanego dawkowania (rozdział 7.1.1.) oraz kosztu leków [redacted] lub za opakowanie (rozdział 7.1.2.) wyznaczono koszt w cyklu leku. Koszt ten stanowi jednocześnie całkowity różniący koszt leczenia.

Tabela

10.

[redacted]

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

Zródło: opracowanie własne

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania HP-HMG względem obu komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano jednorodny model Markowa, który stanowi kalkulator kosztów leczenia (uwzględnienie w nim wyników zdrowotnych służy jedynie dokładniejszej kalkulacji zużywanych zasobów). Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [13] oraz danych pochodzących z literatury medycznej dotyczącej leczenia niepłodności [24, 16] stwierdzono, że prawdopodobieństwo zajścia w ciążę po każdym z cykli leczenia gonadotropinami w rozważanych wskazaniach jest porównywalne (jest to związane ze stałym prawdopodobieństwem uzyskania owulacji w cyklu leczenia). Publikacje medyczne podają średnie prawdopodobieństwo zajścia w ciążę na cykl, nie natomiast prawdopodobieństwo zajścia w ciążę ze względu na określony cykl leczenia (co więcej w obu przypadkach finalny wynik kalkulacji kosztów byłby zbliżony – założenie przyjęto dla spójności prezentowanego modelu z dostępną wiedzą medyczną).

W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu jednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia jest stała i nie

zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego (nie jest różna w poszczególnych cyklach leczenia).

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym (w rzeczywistości istotny jest jedynie fakt uwzględnienia 3 cykli leczenia i właściwej, średniej liczby dni podania leku w cyklu, celem odpowiedniej kalkulacji zużywanych zasobów medycznych). Przyjęto, że horyzont ten jest wystarczający by chore przystąpiły w tym czasie do maksymalnie trzech cykli leczenia, kiedy leki stosowane w leczeniu niepłodności są refundowane przez płatnika publicznego.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

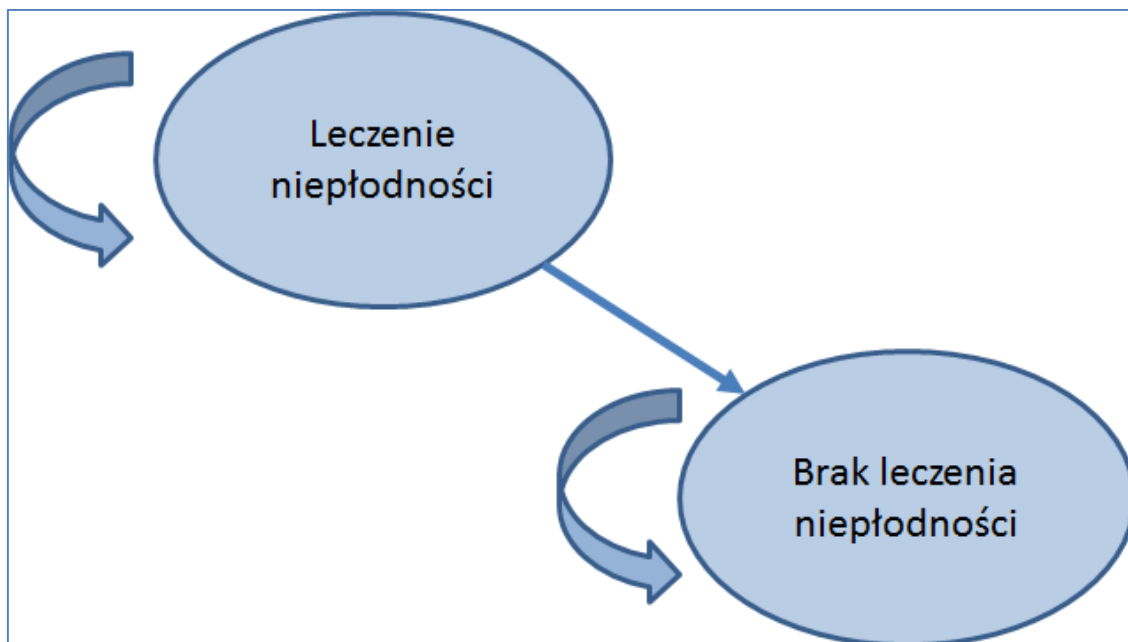
W modelu uwzględniono dwa stany:

1. Leczenie niepłodności,
2. Brak leczenia niepłodności (związany z zajściem w ciążę).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych (co przeciętnie odpowiada długości jednego cyklu leczenia niepłodności) w trakcie całego uwzględnionego horyzontu analizy. Z uwagi na określenie przeciętnej liczby dni podania leku w cyklu, nie wykonywano korekty połowy cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami zaprezentowano na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu jest stan **Leczenie niepłodności**. Stan ten jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory może pozostać w tym stanie w kolejnym cyklu (z określonym prawdopodobieństwem). W stanie Leczenie niepłodności chory może pozostać do momentu zajścia w ciążę i wówczas przenosi się do stanu Brak leczenia niepłodności. Podczas przebywania w tym stanie chory zużywa zasoby medyczne określone w rozdziale 7.

Stan **Brak leczenia niepłodności** również jest stanem powracającym. Chory może do niego trafić, ale nie musi. W przypadku, gdy chory trafi do tego stanu nie stosuje już dalszego leczenia rozważanymi gonadotropinami.

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

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Leczenie niepłodności.

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie Leczenie niepłodności zostało określone jako różnica jedności i prawdopodobieństwa zajścia w ciążę w związku leczeniem. Prawdopodobieństwo przejścia do stanu Brak leczenia niepłodności jest równe prawdopodobieństwu zajścia w ciążę.

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

Brak leczenia niepłodności

Prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie jest równe jedności.

8.3. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

11.

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	3 miesiące	Założenie w oparciu o warunki refundacyjne leków (Obwieszczenie MZ [19])
Długość cyklu w modelowaniu	1 miesiąc	Założenie (przeciętna długość cyklu miesięczkowego)
Dobowa dawka leku: grupa I zaburzeń owulacji wg WHO ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
Dobowa dawka leku: grupa II zaburzeń owulacji wg WHO ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED] [13]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączna dawka leku zużywana w cyklu leczenia grupa I zaburzeń owulacji wg WHO [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączna dawka leku zużywana w cyklu leczenia grupa II zaburzeń owulacji wg WHO [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	Obwieszczenie MZ [19], dane refundacyjne NFZ [17]
[REDACTED]	[REDACTED]	Obwieszczenie MZ [19], dane refundacyjne NFZ [17]
[REDACTED]	[REDACTED]	Apteki internetowe [4]
[REDACTED]	[REDACTED]	Obwieszczenie MZ [19], dane refundacyjne NFZ [17]
[REDACTED]	[REDACTED]	Obwieszczenie MZ [19], dane refundacyjne NFZ [17]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo zajęcia w ciąży chorych leczonych we wskazaniu grupa I zaburzeń owulacji wg WHO na cykl leczenia	27,50%	<i>Standardowe metody stymulacji owulacji [16], Skalba 2011 [24]</i>
Prawdopodobieństwo zajęcia w ciąży chorych leczonych we wskazaniu grupa II zaburzeń owulacji wg WHO na cykl leczenia	16,85%	<i>Platteau 2006 [21]</i>
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	Brak	Założenie w oparciu o długość horyzontu czasowego (rozdział 4.)
Stopa dyskonta kosztów	Brak	Założenie w oparciu o długość horyzontu czasowego (rozdział 4.)

Źródło: opracowanie własne

8.4. Dyskontowanie

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

8.5. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10. Kierunek zmian wartości inkrementalnej kosztów po wprowadzeniu wartości alternatywnych parametrów był za każdym razem zgodny z oczekiwaniem analityków.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza minimalizacji kosztów

Wyniki opłacalności w stymulacji owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

W poniższej tabeli przedstawiono koszty związane z leczeniem chorych rozważanymi technologiami medycznymi. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej [REDACTED].

Tabela

12.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

Wartości kosztów inkrementalnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

13.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki opłacalności w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu

W poniższej tabeli przedstawiono koszty związane z leczeniem chorych rozważanymi technologiami medycznymi. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej [REDACTED].

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Minimalny i maksymalny koszt dla stosowania leków uzależniony jest od łącznej podawanej dawki leku w ciągu cyklu leczenia oraz od [REDACTED] w sposób analogiczny jak w analizie wrażliwości do analizy minimalizacji kosztów (rozdział 10.1.). Zakres dla wyniku zdrowotnego modelowanego w analizie kosztów (jedynie na potrzeby dokładnej kalkulacji kosztów leczenia) w postaci współczynnika ciąży został przyjęty w oparciu o analogiczne wartości jak w przypadku analizy wrażliwości. Zakres zmienności dla kosztów ustalony został w zależności od łącznej zużytej dawki leku w cyklu leczenia.

Stymulacja owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela

16.

[REDACTED]

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

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

Źródło: opracowanie własne

Stymulacja owulacji u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela

17.

[REDACTED]

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

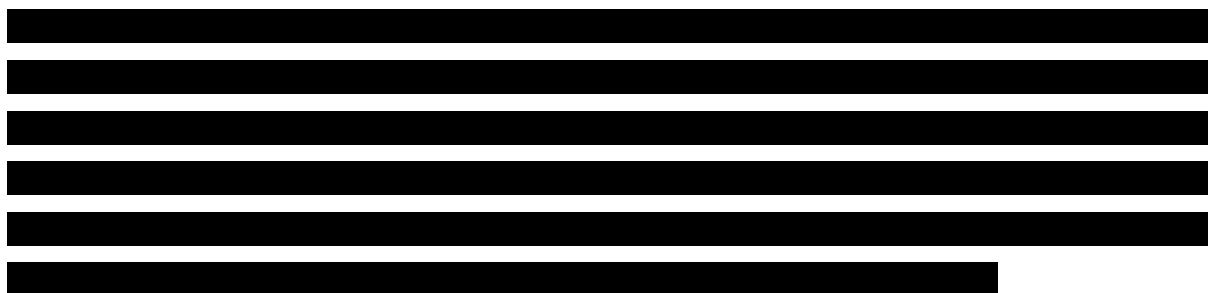
Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela

18.

[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]

Źródło: opracowanie własne

Tabela

19.

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

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela

20.

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

Zródło: opracowanie własne

Tabela

21.

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela

22.

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela

23.

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

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

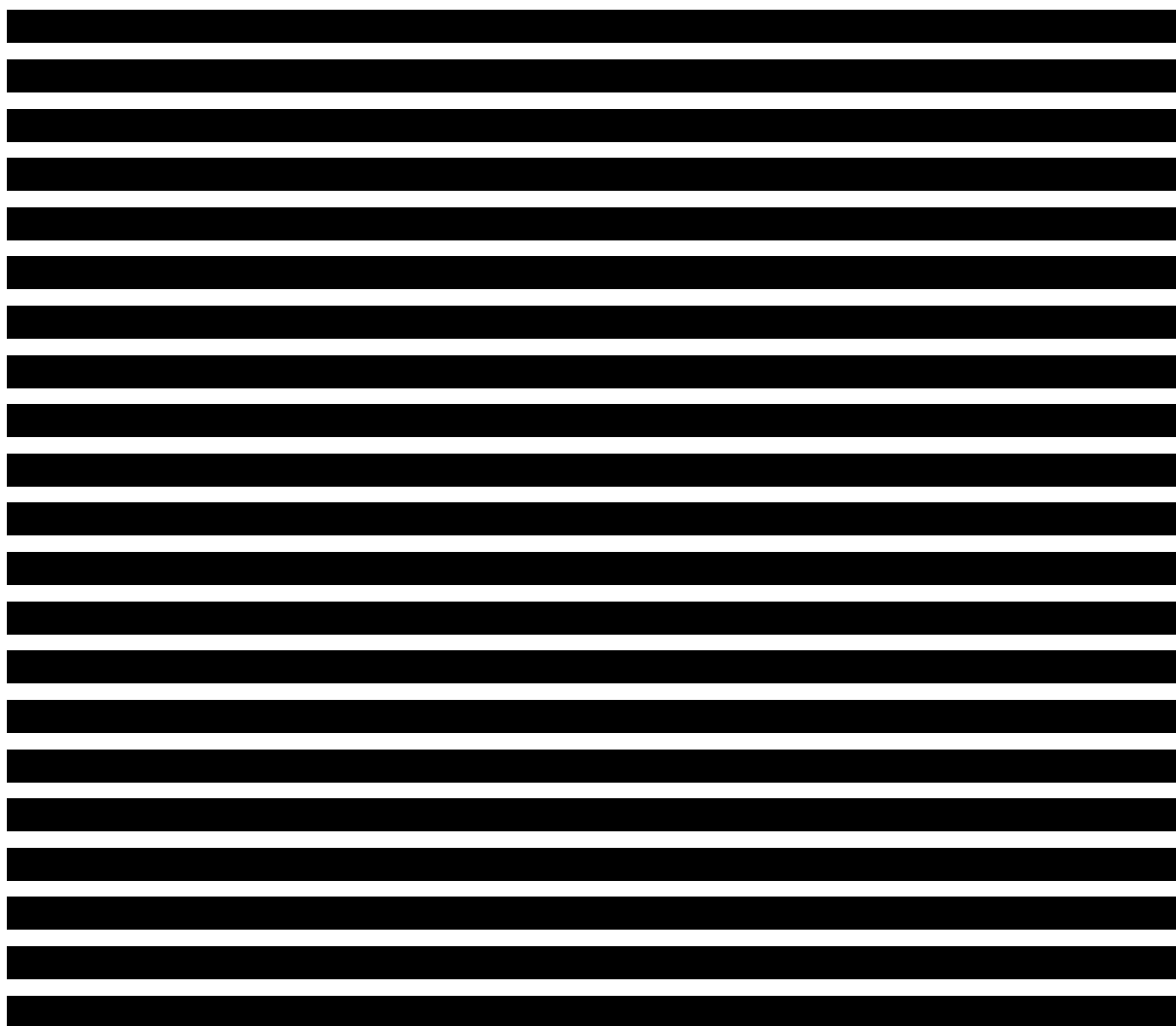
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [23] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [27]. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (okoliczności te zachodzą w niniejszej analizie minimalizacji kosztów) dopuszcza się jednak (art. 5 ust. 2) przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.



[Redacted text block]

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

24.

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

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy minimalizacji kosztów. Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

Tabela

25.

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela

26.

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela

27.

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela

28.

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

Źródło: opracowanie własne

12. Ograniczenia i założenia

W związku z faktem, że przedstawiony algorytm dawkowania w badaniu *Carone 2012* [5] dla porównania HP-HMG vs. ██████████ (hipogonadyzm hipogonadotropowy) nie odpowiadał w 100% schematowi z ChPL leków [7, 9] oraz z uwagi na fakt, że w badaniu udział wzięła niewielka liczba chorych, w celu określenia precyzyjnej dawki leków stosowanej w Polsce wykorzystano opinię ekspertów klinicznych. ██████████

Na podstawie badania klinicznego *Platteau 2006* [21] określono, że dla porównania HP-HMG vs. ██████████ (zaburzenia owulacji gr. II wg WHO) wielkości przeciętnie zużywanych dawek leków nieznacznie się od siebie różnią, jednak różnica nie jest istotna statystycznie (zarówno czas podawania leków, jak i wielkości dawek). ██████████

Do ograniczeń analizy należy zaliczyć brak możliwości porównania się ze wszystkim komparatorami wskazanymi w ramach *Analizy klinicznej*. Jednakże zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [23] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [27] należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. ██████████

[REDAKCE] Należy mieć również na uwadze fakt, że koszt wszystkich komparatorów jest dla płatnika publicznego taki sam, z uwagi na refundację leków w ramach jednej grupy limitowej. Przyjmując podobną skuteczność leków oraz zbliżony profil bezpieczeństwa (rozdział 6.), [REDAKCE]

W analizie, jako główny punkt końcowy, determinujący skuteczność leków wskazano współczynnik owulacji w cyklu leczenia, co jest zgodne z wnioskami *Analizy klinicznej*. Przyjęto, że współczynnik ciąży jest punktem wtórnym do uzyskanego współczynnika owulacji, przez co nie różni ocenianych technologii medycznych.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Finansowanie menotropiny w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym w ramach wykazu leków refundowanych umożliwi specjalistom z dziedziny leczenia niepłodności dobór właściwej i skutecznej metody leczenia indywidualnie do potrzeb każdego chorego.

W przypadku leczenia hipogonadyzmu hipogonadotropowego należy również podkreślić zaletę leku Menopur® jaką jest zawartość hormonu luteinizującego oraz ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (HCG) wzmacniającej aktywność LH. Chory zatem nie musi przyjmować dodatkowych preparatów zawierających LH ograniczając się przy terapii do stosowania jednego leku.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację *Papaleo 2014* [20].

Celem analizy *Papaleo 2014* było porównanie skuteczności i opłacalności stosowania [redacted] vs HP-HMG. Przedstawiony w analizie Model Markowa uwzględnia 3 cykle terapii przy użyciu wspomnianych technologii medycznych oraz bazuje na oszacowanym prawdopodobieństwie ciąży i poronienia. Na podstawie modelowania, w analizie tej wyznaczono całkowite koszty leczenia [redacted] i HP-HMG, które wynoszą odpowiednio 3 453,50 euro i 2 719,70 euro. Terapia z wykorzystaniem leku Menopur® jest zatem tańsza, jednakże wiąże się z niższym prawdopodobieństwem zajścia w ciążę, które wynosi 0,5. Dla

porównania prawdopodobieństwo to w przypadku kuracji ██████ wynosi 0,87. Koszt uzyskania dodatkowej ciąży wynosi 2 007,30 euro.

Wyniki uzyskane w publikacji *Papaleo 2014* trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce (różne pierwszorzędowe punkty końcowe). W omawianej publikacji skuteczność porównywanych technologii analizowana jest w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia ciąży w wyniku terapii, podczas gdy pierwszorzędowym punktem końcowym w przypadku leków stosowanych w leczeniu niepłodności powinna być indukcja owulacji u chorej. Dopiero po wystąpieniu jajczkowania należy rozpatrywać prawdopodobieństwo zajścia w ciążę. Ponadto w analizie *Papaleo 2014* uwzględniono wyniki skuteczności dla łącznie 3 cykli leczenia, czego nie zrobiono w niniejszym opracowaniu uwzględniając wyniki skuteczności tylko dla pierwszego cyklu leczenia z uwagi na niezgodności dawkowania leków z ich charakterystykami produktów leczniczych (brak dostosowywania wielkości dawek pomiędzy cyklami leczenia).

Wyniki skuteczności wykorzystane w analizie *Papaleo 2014* zostały zaczerpnięte z publikacji *Carone 2012* [5] (czyli analogicznie jak w przypadku niniejszego opracowania). Autorzy analizy *Papaleo 2014* wykorzystali jednak punkt końcowy, który nie był punktem pierwszorzędowym. Ponadto w publikacji *Carone 2012* prezentowano dwa współczynniki ciąży: pierwszy dotyczył liczby ciąży do liczby zastosowanych cykli leczenia, drugi dotyczył liczby ciąży do liczby pacjentek. Z punktu widzenia wymiernej korzyści dla chorych należałoby uwzględnić współczynnik ciąży na pacjentkę, nie natomiast na liczbę cykli leczenia, co zrobiono w analizie *Papaleo 2014*. Przemawia za tym również sama logika konstrukcji analizy ekonomicznej. Skoro uwzględniany jest koszt łącznej liczby cykli leczenia chorych, to autorów analizy powinien interesować jedynie rezultat poniesienia tego kosztu, czyli współczynnik ciąży na pacjentkę, a nie ciąży na cykl leczenia – bo nie jest to efekt zdrowotny wymierny dla chorych, dla którego byłoby np. możliwe określenie użyteczności dla chorych (nie jest możliwe określenie użyteczności ciąży na cykl, możliwe jest określenie użyteczności chorej, która zaszła w ciążę). Podkreślić należy, że wynik dla punktu końcowego współczynnik ciąży na pacjentkę nie różnił istotnie chorych w badaniu *Carone 2012* (wynik porównania nie był istotny statystycznie).

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W przypadku porównania HP-HPM vs. [REDACTED] zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma [REDACTED]. Zmiany w wysokości kosztów leczenia gonadotropinami prezentują się następująco:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie płatnika publicznego w uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Menopur®, opakowanie zawierające 1 200 j.m., przy której inkrementalny koszt stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest zerowy ustalona została jako

[REDACTED]

Progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Menopur®, opakowanie zawierające 600 j.m., przy której inkrementalny koszt stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest zerowy ustalona została

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] można wnioskować, że jedynym lekiem pierwszego wyboru w leczeniu hipogonadyzmu hipogonadotropowego jest lek Menopur®.

[REDACTED]

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊗ kobiety z brakiem owulacji (w tym także z zespołem policystycznych jajników) GRUPA II WHO zaburzeń owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem kломifenu;
 - ⊗ kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (znaczny niedobór LH, FSH) GRUPA I WHO zaburzeń owulacji;
- ⊕ **interwencja:** menotropina, Menopur® (LH + FSH; ludzka gonadotropina menopauzalna – hMG) podawana w formie wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych; ustalenie jednolitego dawkowania nie jest możliwe – dawkę należy ustalać indywidualnie; technologia może być podawana sama lub w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą GnRH; po podaniu leku i pojawieniu się pęcherzyka Graafa podaje się hCG;
- ⊕ **komparatory:**

- ⊗ we wskazaniu kobiety z brakiem owulacji (w tym także z zespołem policystycznych jajników) GRUPA II WHO zaburzeń owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu: [REDACTED];
- ⊗ we wskazaniu kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (znaczny niedobór LH, FSH) GRUPA I WHO zaburzeń owulacji: [REDACTED]
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela

29.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 06.10.2014

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela

30.

Data ostatniego wyszukiwania: 06.10.2014

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanych komparatorów.

15.1.3. Selekcja badań

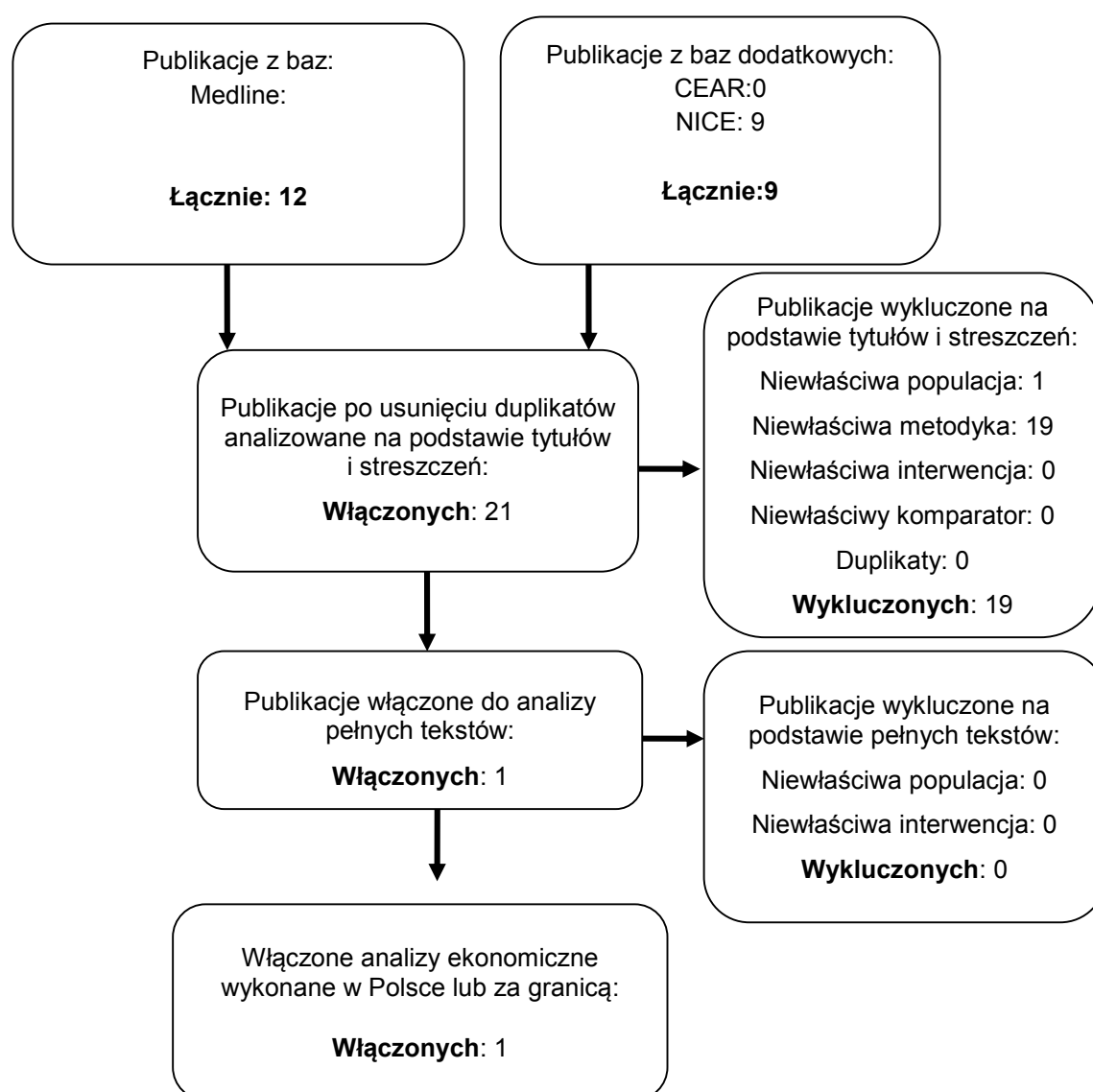
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek

2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [22]

15.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Celem publikacji *Papaleo 2014* [20] było porównanie zastosowania [REDACTED] i HP-HMG w zakresie efektywności i opłacalności wśród kobiet cierpiących na hipogonadyzm hipogonadotropowy (grupa WHO I) przejawiający się brakiem występowania owulacji i tym samym bezpłodnością. W publikacji wykazano różnice pomiędzy wspomnianymi technologiami, dlatego też autorzy posłużyli się modelem kosztów-efektywności z wykorzystaniem odpowiednio skonstruowanego modelu Markowa. Zaprezentowany model ogranicza się do 3 cykli terapii. W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa zajścia w ciążę oraz prawdopodobieństwo poronienia. Koszty oszacowane zostały z perspektywy włoskiego systemu opieki zdrowotnej, tym samym w obliczeniach zawarto jedynie koszty bezpośrednie (związane np. z lekami, wizytami u specjalistów i hospitalizacją).

Leczenie z zastosowaniem [REDACTED] okazało się być droższe, jednakże podanie takiej kombinacji gonadotropin wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem zajścia w ciążę, czyli tym samym z wyższą skutecznością. Prawdopodobieństwo to wyniosło 0,87 w porównaniu do tańszej technologii - zastosowanie HP-HMG u pacjentek wiązało się z prawdopodobieństwem na poziomie 0,5. Koszty leczenia dla opisywanych technologii wyniosły odpowiednio 3 453,50 euro i 2 719,70. Różnica w kosztach wyniosła tym samym 733,80 euro. Koszt uzyskania dodatkowej ciąży (inkrementalny współczynnik kosztów efektywności) kształtował się na poziomie 2 007,30 euro.

Autorzy zdecydowali się ocenić skuteczność leku na podstawie prawdopodobieństwa zajścia w ciążę po zastosowaniu terapii [REDACTED] lub HP-HMG. Występuje tym samym niezgodność dotycząca wykorzystanych punktów końcowych pomiędzy przeprowadzoną analizą ekonomiczną dla wyrobu medycznego Menopur® a zaprezentowanym w publikacji rozwiązaniem. Uzyskanie ciąży nie jest oceniane jako pierwszorzędowy punkt końcowy, punktem końcowym (zgodnym ze analizowanym w ramach niniejszej *Analizy ekonomicznej* wskazaniem w ramach refundacji leku Menopur® jest indukcja owulacji). Ocena skuteczności technologii medycznych na podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia ciąży nie jest w tym przypadku jednoznaczna, gdyż pierwszorzędowym punktem końcowym rozpatrywanym w leczeniu niepłodności powinno być wystąpienie owulacji na skutek zastosowanego leczenia. Dopiero po wystąpieniu jajczkowania należy rozpatrywać prawdopodobieństwo zajścia w

ciążę. Należy zatem podkreślić, że opisywana publikacja nie przedstawia metodyki zgodnej z podejściem wykorzystanym w niniejszej analizie.

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki omawianych tu analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego [19] ustalono, że lek Menopur® (dostępny w dwóch prezentacjach 1200 i 600 j.m.⁷) jest obecnie refundowany we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART) w ramach wykazu leków refundowanych w grupie limitowej 69.1. (Hormony płciowe – gonadotropiny) wraz z lekami Puregon®, Fostimon®, Gonal-f® i Elonva®.

Lek Puregon® i Fostimon® refundowane są dodatkowo w sytmulacji owulacji (również w ramach grupy limitowej 69.1.). Lek Gonal-f® refundowany jest dodatkowo w HH oraz w sytmulacji owulacji. Lek Elonva® podobnie jak Menopur® refundowany jest jedynie w ART (również w ramach grupy limitowej 69.1.).

W związku z powyższym należy zakładać, że w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Menopur® pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 69.1. Za podejściem takim przemawiają również zapisy *Ustawy refundacyjnej* art. 15 ust. 2 [26].

Dodatkowo należy podkreślić, że na podstawie dowodów naukowych przytoczonych w ramach *Analizy klinicznej* [13] stwierdzono, że lek Menopur® wykazuje taką samą skuteczność w porównaniu z innymi produktami medycznymi ze wskazanej grupy limitowej oraz podobne właściwości w zakresie bezpieczeństwa stosowania. Innymi słowy, leki znajdujące się w grupie limitowej Hormony płciowe – gonadotropiny uważane są zarówno za równie skuteczne jak i bezpieczne. Wniosek ten może być poparty stanowiskiem Prezesa Agencji Oceny technologii Medycznych w Analizach weryfikacyjnych m.in. dla leku Gonal-f® oraz Fostimon® [2, 3] oraz

⁷ Jednostki międzynarodowe

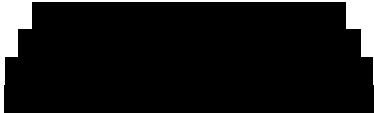
wynikami badań włączonych do *Analizy klinicznej* – na ich podstawie nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami. Dodatkowo ludzka gonadotropina menopauzalna (HMG, ang. *Human Menopausal Gonadotrophin*), hormon folikulotropowy FSH otrzymywane z moczu lub FSH rekombinowane są równie skuteczne i nie różnią się pod względem wpływu na wskaźnik owulacji i ryzyka komplikacji. Według opinii konsultanta krajowego w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości, dr Roberta Z. Spaczyńskiego, zawartej w Analizie weryfikacyjnej AOTM dla leku Gonal-F®, do tej pory nie wykazano wyższości gonadotropin rekombinowanych nad moczopochodnymi lub odwrotnie [2, 3]. Także w opracowaniu *Standardowe metody indukcji owulacji* nie rozróżniono typów gonadotropin ze względu na skuteczność w grupie kobiet dotkniętych nieplodnością zgodnej z definicją grupy WHO II [16].

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 31. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i	n/d.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	NIE, horyzont czasowy analizy zamyka się w rocznym horyzoncie
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*






























Tabela 18.		
		
	41
Tabela 19.		
		
	42
Tabela 20.		
		
		
	44
Tabela 21.		
		
		
	45
Tabela 22.		
		
		
	46
Tabela 23.		
		
		
	47
Tabela 24.	50
Tabela 25.		
		
	51
Tabela 26.		
		
	52

Tabela 27.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	53
Tabela 28.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	54
Tabela 29.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	62
Tabela 30.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	63
Tabela 31.	Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	67

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej	32
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	64

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją leku Gonal-f (folitropina alfa) 75 IU i 900 IU w następujących wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego; w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH, Analiza Weryfikacyjna z dnia 8 maja 2014 nr AOTM-OT-4350-5/2014*
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją leku Fostimon (urofolitropina) we wskazaniach: 1) brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu 2) stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) – Analiza Weryfikacyjna z dnia 8 maja 2014 nr AOTM-OT-4350-8/2014*
 4. Apteki internetowe: <http://www.lekinfo24.pl/opis-leku/l,lutropin-alfa-lutropina-alfa,dp,parenteralna,mnid,1074.html>; <http://www.olekach.pl/medicine/16376/gen/luveris-75-jm> (data dostępu 30.10.2014 r.)
 5. Carone D., Caropreso C., Vitti A., Chiappetta R., *Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: Clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols*, Journal of Endocrinological Investigation 2012; 35 (11) (pp 996-1002)
 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon®
 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-f®
 8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Luveris®
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Menopur®
 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon®
-

-
11. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 06.10.2014 r.)
 12. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 13. ██████████, Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – analiza kliniczna
 14. Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists, *HKCOG Cuidelines: Guideline on Induction of Ovulation*, http://hkcog.obg.cuhk.edu.hk/docs/college_guidelines/Guideline_on_Induction_of_Ovulation_2011.pdf (data dostępu: 16.10.2014 r.)
 15. ██████████, Menopur® (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 16. Kaszuba-Modrzejewska M., Łukaszuk K., *Standardowe metody stymulacji owulacji*, <http://www.invicta.pl/upload/ginekolog%20pl/2011%2010%2012%20Odcinek%205.pdf> (dostęp: listopad 2014)
 17. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - lipiec 2014), <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350> (data dostępu: 19.11.2014 r.)
 18. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012; <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
 19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)
-

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu 19.11.2014 r.)

20. Papaleo E., Alviggi C., Colombo G.L. i in., *Cost-effectiveness analysis on the use of rFSH+rLH for the treatment of anovulation in hypogonadotropic hypogonadal women*, Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management 2014, 10: 479-484
 21. Platteau P., Andersen A.N., Balen A. i in., *Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: A randomized controlled study*, Human Reproduction 2006; 21 (7) (pp 1798-1804)
 22. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.10.2014 r.)
 23. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 19.11.2014 r.)
 24. Skalba P., Guz M., *Hipogonadyzm hipogonadotropowy u kobiet*, Endokrynologia Polska 2006, 62 (6): 560-567
 25. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 26. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 27. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
-