



Rekomendacja nr 15/2015

z dnia 17 marca 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania
roztworu do wstrzykiwań; 600+600 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 1
amp.-strz. a 1 ml; Menopur, menotropinum, proszek i
rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
1200+1200 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 2 amp.-strz. a 1 ml;
we wskazaniach: brak owulacji (w tym również zespół
policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku
życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu
cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej
odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy -
FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon
antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) –
refundacja do 3 cykli; stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet
z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniach:

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



- Stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli;

z kategorią dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla efektywności klinicznej menotropiny, uznaje że działanie tej substancji czynnej jest niemniej skuteczne niż pozostałych gonadotropin stosowanych we wnioskowanych wskazaniach. Nie wykazano występowania różnic istotnych statystycznie pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. współczynnika owulacji, między menotropiną stosowaną u kobiet z brakiem owulacji, po nieskutecznym leczeniu cytrynianem kломifenu a grupą leczonych rFSH α oraz między menotropiną stosowaną u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym a grupą leczonych rFSH α +rLH α .

Ocena ekonomiczna wykazała, iż terapia wnioskowanym lekiem może być tańsza od komparatora (w perspektywie wspólnej wiąże się z oszczędnościami dla pacjentów, natomiast w perspektywie płatnika publicznego z niewielkimi dodatkowymi wydatkami), ale niejednoznaczność co do przyjętego dawkowania nie potwierdza niższych kosztów interwencji.

Niepewność co do oszacowania populacji i nadmiernego wzrostu wydatków jest zabezpieczona z

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Menopur, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto za poszczególne opakowania wynosi:

- Menopur 600 IU: [redacted]
- Menopur 1200 IU: [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej (69.1 Hormony płciowe – gonadotropiny).

Problem zdrowotny

Zaburzenia owulacji są jedną z głównych przyczyn niepłodności, mogą być klasyfikowane jako anowulacja (brak owulacji) lub oligoowulacja (rzadkie owulacje określone jako mniej niż 8 miesiączek/rok lub cykle dłuższe niż 35 dni).

Światowa organizacja zdrowia (WHO) wyróżnia 3 grupy zaburzeń owulacji:

- grupa I - niewydolność układu podwzgórzowo-przysadkowego (podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy),

- grupa II - dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowa (głównie w postaci zespołu policystycznych jajników),
- grupa III - pierwotna niewydolność jajników.

Brak owulacji to jedno z zaburzeń jajczkowania, w którym pęknięcie pęcherzyka jajnikowego z jednoczesnym uwolnieniem komórki jajowej nie występuje.

Istnieje wiele przyczyn zaburzeń jajczkowania. Zalicza się do nich między innymi: zwiększenie zawartości androgenów, zespół policystycznych jajników (ang. *Polycystic Ovarian Syndrome* - PCOS) choroby tarczycy, zwiększenie stężenia prolaktyny, mała zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, otyłość, zespół Cushinga i przewlekłe problemy zdrowotne.

U pacjentek, u których występuje brak owulacji, należy farmakologicznie indukować monoowulację, co składa się na pierwszy, podstawowy etap postępowania w leczeniu niepłodności. Cel ten można osiągnąć, podając egzogenne gonadotropiny lub zwiększając endogenne FSH dzięki zastosowaniu cytrynianu klomifenu.

Zaburzenia owulacji (w tym jej brak) dotyczą 15-20% wszystkich niepłodnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. Według ekspertów klinicznych anowulacja po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu może dotyczyć 4-20 tys. kobiet.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH) definiuje się jako nieprawidłową funkcję gonad, prowadzącą do zaburzeń gametogenezy i/lub wydzielania hormonów gonadowych. HH spowodowany jest brakiem wydzielania gonadotropin (niskie stężenie FSH, LH) na skutek uszkodzenia lub zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-przysadkowej. Większość przypadków HH ma charakter nabyty i jest spowodowana różnymi procesami patologicznymi zaburzającymi wydzielanie gonadoliberyny (hormon uwalniający gonadotropinę, GnRH – z ang. *gonadotropin-releasing hormone*) z podwzgórza. HH może także wystąpić jako składowa różnych zespołów wrodzonych. Następstwami HH mogą być: opóźnienie dojrzewania płciowego, problemy emocjonalne (niskie poczucie własnej wartości), wczesna menopauza, niepłodność, niska gęstość kości, zaburzenia seksualne (niskie libido).

U pacjentek, u których występuje HH, należy farmakologicznie indukować owulację, podając pulsacyjnie GnRH oraz gonadotropiny.

Częstość HH nie została dokładnie określona, jednak szacuje się, że idiopatyczna postać HH u kobiet jest rozpoznawana u kobiet 2-5 razy rzadziej niż u mężczyzn. Zgodnie z opiniami eksperckimi może występować u 100 – 1 200 kobiet.

Alternatywna technologia medyczna

Otrzymane opinie ekspertów praktyki klinicznej i wytyczne kliniczne wskazują, że w braku owulacji (II grupa zaburzeń wg WHO) u pacjentek leczonych uprzednio cytrynianem klomifenu stosuje się gonadotropiny (rekombinowane i menopauzalne), natomiast w przypadku chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (I grupa zaburzeń owulacji wg WHO) zalecanym postępowaniem terapeutycznym jest stosowanie folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa.

W Polsce ze środków publicznych finansowane są:

- w zaburzeniach owulacji II grupa wg WHO - folitropina alfa, folitropina beta, urofolitropina,
- w zaburzeniach owulacji I grupa wg WHO - folitropina alfa (lutropina alfa będąca składową terapii jest pełnopłatna dla pacjenta).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Menopur zawiera menotropinę (hMG), która składa się z hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH). Dodatkowo, w produkcie Menopur obecna jest ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG), która wzmacnia aktywność LH.

Menotropina, łącząca aktywność FSH i LH, pobudza wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych, a także wytwarzanie steroidów płciowych u kobiet, u których nie występuje pierwotna niewydolność jajników. FSH jest podstawowym sterownikiem procesu rekrutacji i wzrostu pęcherzyków na etapie wczesnej folikulogenezy, podczas gdy LH odgrywa ważną rolę w procesie steroidogenezy jajnikowej i dojrzewania pęcherzyka przedowulacyjnego. Wzrost pęcherzykowy może być pobudzany przez FSH przy całkowitym braku LH (np. w hipogonadyzmie hipogonadotropowym), ale powstałe pęcherzyki rozwijają się nieprawidłowo i towarzyszy im małe stężenie estradiolu, co może skutkować niewystarczającą dojrzałością pęcherzyków.

Objęcie refundacją (do 3 cykli) leku Menopur jest wnioskowane dla 2 wskazań:

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

Wskazania są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi leku Menopur, z tym że bardziej precyzują populację dotkniętą brakiem owulacji, poprzez uwzględnienie wieku pacjentek i rokowania na uzyskanie owulacji w wyniku farmakoterapii, ocenianego na podstawie parametrów laboratoryjnych. Aktualnie Menopur zarejestrowany jest w 4 wskazaniach obejmujących:

- Brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników, ang. *Polycystic Ovarian Disease* - PCOD) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
- Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies* - ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. *In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer* - IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (ang. *Gamete Intra - Gallopian Transfer* - GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection* - ICSI).
- Stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym
- Niepłodność u mężczyzn z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością gonad: w skojarzeniu z hCG (ludzką gonadotropiną kosmówkową) w celu stymulacji spermatogenezy

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną menotropiny oparto na następujących dowodach naukowych:

- 1 badaniu (Platteau 2006) porównującym menotropinę względem folitropiny alfa (rFSH α) u kobiet z przewlekłym brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu oraz analizie post hoc tego badania (Arce 2011); w badaniu Platteau 2006 pacjentki leczono przez 1 cykl owulacyjny;
- 1 badaniu (Carone 2012) porównującym menotropinę względem folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa (rFSH α +rLH α) u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym; w badaniu pacjentki leczono przez maksymalnie 3 cykle owulacyjne.

Oba badania oceniono na 3 punkty w pięciopunktowej skali Jadad. Badanie Platteau 2006 objęło dość liczną populację 184 pacjentek, natomiast badanie Carone 2012 charakteryzuje się niewielką populacją obejmującą 35 pacjentek.

Brak owulacji

Nie wykazano występowania różnic istotnych statystycznie między grupą kobiet leczonych menotropiną a grupą leczonych rFSH α dla następujących punktów końcowych:

- Współczynnik owulacji (definiowany jako stężenie progesteronu w osoczu w połowie fazy lutealnej równe co najmniej 25 nmol/l (7,9 ng/ml)) w czasie 1 cyklu w populacji ITT i per protocol;
- Współczynnik klinicznie potwierdzonych ciąż w 7. lub 12. tygodniu po podaniu HCG, w tym ciąży jedнопłodowej;
- Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji w czasie 1 cyklu, takie jak:
 - grubość endometrium w momencie zastosowania HCG,
 - liczba pęcherzyków o średnicy < 10 mm,
 - liczba pęcherzyków o średnicy < 12 mm,
 - liczba pęcherzyków o średnicy 10-14 mm,
 - liczba pęcherzyków o średnicy \geq 17 mm,
 - stężenie estradiolu bezpośrednio przed zastosowaniem HCG,
 - stężenie LH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG,
 - pojedynczy pęcherzyk o średnicy \geq 17 mm i brak pęcherzyków o średnicy 15-16 mm,
 - co najmniej 2 pęcherzyki o średnicy \geq 15 mm,
 - spełnione kryteria włączenia do zastosowania HCG,
 - chore, u których zastosowano HCG.

Wykazano natomiast występowanie statystycznie istotnych różnic dotyczących punktów końcowych:

- Liczba pęcherzyków o średnicy 12-16 mm (MD = -0,90, 95% CI (-1,73; -0,07)),
- Liczba pęcherzyków o średnicy 15-16 mm (MD: brak danych, p<0,05),
- Stężenie FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG (MD = 2,00, 95% CI (1,32; 2,68)).

Z uwagi na fakt, że pozostałe wyniki dotyczyły oceny noworodka, a więc punktów końcowych, na które w czasie od stymulacji jajczkowania do urodzenia mogło mieć wpływ wiele czynników zakłócających, odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszej rekomendacji.

W zakresie oceny bezpieczeństwa, dokonanej na podstawie przedstawionych dowodów naukowych, nie wykazano występowania różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Cięża wielopłodowa (12 ± 2 tygodnie po podaniu HCG),
- Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) -powikłanie o zróżnicowanym obrazie klinicznym, wymagające niekiedy intensywnej opieki w warunkach szpitalnych, charakteryzuje się powiększeniem jajników, zwiększoną przepuszczalnością naczyń krwionośnych i ucieczką z nich bogatokomórkowego płynu do jam ciała, neoangiogenezą jajnikową i steroidogenezą
- Zdarzenia niepożądane ogółem,
- Najczęstsze zdarzenia niepożądane, takie jak: ból głowy, ból w obrębie miednicy, krwawienie z dróg rodnych, nudności,
- Zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania, takie jak: ból, obrzęk, świąd, zaczerwienienie, zasinienie.

Odnotowano natomiast różnice istotne statystycznie w zakresie:

- złożonego punktu końcowego: OHSS lub wstrzymanie terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie - na korzyść menotropiny (RD=-0,08, 95% CI (-0,14; -0,01); NNT=13, 95% CI (8; 100)).

Należy podkreślić, że na podstawie przedstawionej analizy klinicznej nie można jednoznacznie wskazać, czy nowa terapia wpływa na uzyskanie większego czy mniejszego efektu zdrowotnego w stosunku do terapii alternatywnych, które w chwili obecnej są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce, z uwagi na:

- Trudność w zdefiniowaniu efektu zdrowotnego, który jest istotny z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Ocena skuteczności interwencji w badaniach koncentruje się przede wszystkim na uzyskaniu współczynnika owulacji i parametrów biochemicznych sprzyjających uzyskaniu owulacji. Sprzyjające warunki dla wystąpienia owulacji nie są tożsame z jej uzyskaniem, także owulacja nie ma bezpośredniego przełożenia na możliwość uzyskania ciąży i jej donoszenia, gdyż na to ma wpływ wiele czynników niepoddających się jednoznacznej ocenie.
- Brak odzwierciedlenia we włączonych badaniach populacji wnioskowanej do objęcia refundacją (populacja z badania Platteau 2006 obejmuje pacjentki, nie leczone wcześniej cytrynianem klomifenu i wyklucza pacjentki, które miały zaburzenia endokrynologiczne, mogące być przyczyną braku owulacji zgodnie z piśmiennictwem dotyczącym omawianego problemu zdrowotnego).
- Wnioskowane dla leku Menopur jest objęcie refundacją do 3 cykli leczenia, podczas gdy pacjentki w badaniu Platteau 2006 leczone były tylko przez jeden cykl owulacyjny, co oznacza, że nie przedstawiono dowodów na zasadność zastosowania leku w 3 kolejnych cyklach i nie pozwala to na ocenę skuteczności leczenia w tym samym okresie co wnioskowany do refundacji.
- W badaniu Platteau 2006 podczas randomizacji nie uzyskano równowagi między grupami pod względem BMI ≥ 30 kg/m² oraz odsetka chorych, u których nie udało się wcześniej wywołać owulacji za pomocą cytrynianu klomifenu, co podważa skuteczność randomizacji. Ponadto, w badaniu Platteau 2006 odnotowano rozbieżności z protokołem badania, obejmujące m. in. nieprawidłowe dostosowanie dawki, podanie HCG pomimo nie spełniania kryteriów podania, co istotnie zaburza wyniki dla populacji ITT. Oba czynniki w znaczący sposób obniżają wiarygodność wnioskowania na podstawie tego badania.

- W ramach porównania dokonanego w analizie klinicznej uwzględniono tylko jedną z dostępnych i refundowanych w Polsce technologii alternatywnych w tym wskazaniu, tj. folitropinę alfa. Możliwe do zastosowania w tym wskazaniu są również folitropina beta i urofolitropina. Wnioskodawca odstąpił jednak od włączenia do analizy nierandomizowanego badania Venturoli 1987 dotyczącego porównania HMG (Pergonal®) ± GnRH vs urofolitropina, uzasadniając ten fakt niższą jakością danych i wnioskami zagranicznych wytycznych wskazującymi, że skuteczność i bezpieczeństwo gonadotropin nie różni się znacząco.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Nie wykazano występowania różnic istotnych statystycznie między grupą kobiet leczonych menotropiną a grupą leczonych rFSH α +rLH α dla następujących punktów końcowych:

- Współczynnik owulacji – definiowany jako spełnienie wszystkich poniższych 3 parametrów:
 - co najmniej 1 pęcherzyk o średnicy wynoszącej co najmniej 17 mm;
 - przedowulacyjne stężenie estradiolu wynoszące co najmniej 400 pmol/l;
 - stężenie progesteronu w połowie fazy lutealnej wynoszące co najmniej 25 nmol/l.
- Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji w czasie 1 cyklu, takie jak:
 - Grubość endometrium w 5. dniu cyklu,
 - Grubość endometrium w 10. dniu cyklu,
 - Liczba pęcherzyków jajnikowych,
 - Liczba pęcherzyków jajnikowych o średnicy \geq 17 mm,
 - Stężenie estradiolu w dniu podania HCG,
 - Stężenie estradiolu [pmol/ml] w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu,
 - Stężenie progesteronu w połowie fazy lutealnej,
 - Liczba chorych, u których zastosowano HCG.

Wykazano natomiast występowanie statystycznie istotnych różnic dotyczących punktów końcowych:

- Współczynnik owulacji zakończonych ciążą – na niekorzyść menotropiny (RD=-0,36, 95% CI (-0,64; -0,08); NNH=2, 95% CI (1; 12)).

Z uwagi na fakt, że pozostałe wyniki dotyczyły oceny noworodka, a więc punktów końcowych, na które w czasie od stymulacji jajczkowania do urodzenia mogło mieć wpływ wiele czynników zakłócających, odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszej rekomendacji.

W zakresie oceny bezpieczeństwa, dokonanej na podstawie przedstawionych dowodów naukowych, nie wykazano występowania różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem,
- OHSS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,
- Ciąże wielopłodowe.

Należy podkreślić, że na podstawie przedstawionej analizy klinicznej nie można jednoznacznie wskazać, czy nowa terapia wpływa na uzyskanie większego czy mniejszego efektu zdrowotnego w stosunku do terapii alternatywnych, które w chwili obecnej są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce. Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników:

- Wnioskowane dla leku Menopur jest objęcie refundacją do 3 cykli leczenia, badanie Carone 2012 także obejmowało 3 cykle, jednakże z uwagi na brak w publikacji precyzyjnego opisu stosowanej interwencji nie była możliwa ocena, czy menotropina była stosowana zgodnie z ChPL, tj. czy dostosowywano dawki do odpowiedzi na leczenie i czy zwiększano dawkowanie w kolejnych cyklach. Wobec powyższego w analizie wnioskodawcy przedstawiono jedynie wyniki dla 1 cyklu, co nie pozwala na ocenę skuteczności leczenia w tym samym okresie co wnioskowany do objęcia refundacją.
- W publikacji Carone 2012 odnotowano szereg niezgodności w zakresie przedstawianych danych: stwierdzono błędy w przyporządkowaniu wyników do badanych grup (np. dane dla współczynnika owulacji podane są dla niewłaściwej liczby chorych w grupie) oraz rozbieżności pomiędzy wynikiem sumarycznym a cząstkowym (np. średnia liczba pęcherzyków jest mniejsza niż średnia liczba pęcherzyków ≥ 17 mm). W badaniu raportowano także cięższe dla owulacji niespełniające wszystkich trzech parametrów, charakteryzujących zdefiniowany a priori pierwszorzędkowy punkt końcowy i w żaden sposób nie odniesiono się do tych wyników. Powyższe niespójności obniżają jakość danych pochodzących z tej publikacji i wpływają na niepewność wnioskowania na ich podstawie.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Menopur, do często ($\geq 1/10$ do $< 1/100$) występujących działań niepożądanych należy: ból głowy, ból brzucha, nudności, rozdęcie brzucha, reakcje w miejscu podania, ból w miejscu, podania, OHSS, ból miednicy.

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej. Kryteria włączenia i strategia wyszukiwania wykluczały odnalezienie publikacji opisujących skuteczność i bezpieczeństwo menotropiny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Brak owulacji

Ocenę opłacalności terapii menotropiną względem komparatora (rFSH α) przeprowadzono wykorzystując technikę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca założył, że interwencje są porównywalne pod względem skuteczności. Przyjęto horyzont czasowy określony jako 3 cykle (3 miesiące) leczenia. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. W kalkulacjach uwzględniono spadek procentowy liczby osób leczonych w kolejnych cyklach.

Przy wymienionych powyżej założeniach i przeciętnym dawkowaniu, wykazano, iż koszt zastosowania HP-HMG u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu jest wyższy o [redacted] od kosztu stosowania rFSH w perspektywie płatnika publicznego oraz niższy o [redacted] w perspektywie wspólnej. Zmiana wnioskowana wykazana w analizie wrażliwości następowała przy uwzględnieniu maksymalnego kosztu na przepisane dawki dzienne (prescribed daily doses, PDD) folitropiny alfa w perspektywie NFZ, tj. koszt zastosowania leku Menopur jest niższy [redacted] od kosztu stosowania rFSH α +rLH α (spadek kosztów inkrementalnych o 114,7%).

Wskazać jednak należy, że uzyskane wyniki w analizie ekonomicznej mogą nie mieć przełożenia na rzeczywistość płatnika publicznego w Polsce z uwagi na poniższe:

- Do obliczeń przyjęto koszt za PDD, a nie koszt za jednostkę. Agencja przeprowadziła w tym zakresie obliczenia własne uwzględniające również aktualizację kosztu gonadotropin na podstawie komunikatu NFZ. Inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia technologii alternatywnej lekiem Menopur wzrosły w perspektywie NFZ o około 426%.
- Modelowanie kosztów kolejnych cykli przeprowadzono z uwzględnieniem odsetka kobiet, które zaszły w ciążę. Wyniki, na których oparto obliczenia nie zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy, chociaż były one zawarte w badaniu włączonym do AKL (Platteau 2006) i nie odpowiadają w pełni populacji, która miałyby być leczona tym lekiem (do wspomnianego badania włączano także pacjentki nieleczone uprzednio cytrynianem kłomifenu).
- Uwzględnienie przeciętnego dawkowania we wszystkich trzech cyklach powoduje pominięcie wzrostu dawki leków w kolejnych cyklach leczenia, co jest niezgodne z dawkowaniem określonym w ChPL i przez ekspertów klinicznych poproszonych przez Agencję o opinię. Przyjęte wartości przeciętnego i maksymalnego dawkowania nie uwzględniają wielkości dawek wskazanych w ChPL.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Ocenę opłacalności terapii menotropiną względem komparatora (rFSH α +rLH α) przeprowadzono wykorzystując technikę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca założył, że interwencje są porównywalne pod względem skuteczności. Przyjęto horyzont czasowy określony jako 3 cykle (3 miesiące) leczenia. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Przy wymienionych powyżej założeniach i przeciętnym dawkowaniu, wykazano, iż koszt zastosowania HP-HMG u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jest wyższy o [redacted] od kosztu stosowania rFSH α +rLH α w perspektywie płatnika publicznego oraz niższy o [redacted] w perspektywie wspólnej. Zmiana wnioskowana wykazana w analizie wrażliwości następowała przy uwzględnieniu maksymalnego kosztu na przepisane dawki dzienne (prescribed daily doses, PDD) folitropiny alfa w perspektywie NFZ, tj. koszt zastosowania leku Menopur jest niższy o [redacted] od kosztu stosowania rFSH α +rLH α (spadek kosztów inkrementalnych o 114,7%).

Wskazać jednak należy, że uzyskane wyniki w analizie ekonomicznej mogą nie mieć przełożenia na rzeczywistość płatnika publicznego w Polsce z uwagi na poniższe:

- Do obliczeń przyjęto koszt za PDD, a nie koszt za jednostkę. Agencja przeprowadziła w tym zakresie obliczenia własne uwzględniające również aktualizację kosztu gonadotropin na podstawie komunikatu NFZ. Inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia technologii alternatywnej lekiem Menopur wzrosły w perspektywie NFZ o około 426%.
- Modelowanie kosztów kolejnych cykli przeprowadzono z uwzględnieniem odsetka kobiet, które zaszły w ciążę. W populacji kobiet z HH uwzględnione publikacje (Standardowe metody stymulacji owulacji, Skałba 2011) nie stanowią badań RCT i nie były włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy.
- Uwzględnienie przeciętnego dawkowania we wszystkich trzech cyklach powoduje pominięcie wzrostu dawki leków w kolejnych cyklach leczenia, co jest niezgodne z dawkowaniem określonym w ChPL i przez ekspertów klinicznych poproszonych przez Agencję o opinię. Przyjęte wartości przeciętnego i maksymalnego dawkowania nie uwzględniają wielkości dawek wskazanych w ChPL.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanych wskazaniach, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, obliczono maksymalną cenę zbytu netto, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami jest równa zero. Cena ta jest równa

- a) z perspektywy NFZ, we wszystkich wnioskowanych wskazaniach:
 - dla produktu Menopur 1200 IU - 1 142,44 PLN,
 - dla produktu Menopur 600 IU - 582,00 PLN.
- b) z perspektywy wspólnej:
 - we wskazaniu stymulacja owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu:
 - dla produktu Menopur 600 IU - 825,96 PLN,
 - dla produktu Menopur 1200 IU - 1632,12 PLN;

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

Obliczenia Agencji dla wskazania brak owulacji uwzględniające koszt za jednostkę, nie za PDD, przeprowadzone dla folitropiny alfa, folitropiny beta i urofolitropiny, wykazały że lekiem o najkorzystniejszym współczynniku efektów do kosztów jest Fostimon (urofolitropina). Wobec powyższego urzędowa cena zbytu netto leku Menopur, przy której koszt terapii menotropiną nie jest wyższy niż koszt terapii urofolitropiną wynosi 540,86 PLN dla opakowania 600 j.m. oraz 1072,47 PLN dla opakowania 1200 j.m. w perspektywie wspólnej. Z perspektywy płatnika CZN będzie równa cenie podstawy limitu uwzględniając PDD.

Powyższe nie ma zastosowania we wskazaniu HH, gdzie dostępny jest tylko jeden refundowany komparator, zaś wyniki uzyskane przez Agencję są zgodne z wynikami wnioskodawcy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii menotropiną we wnioskowanych wskazaniach wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym, dla identycznej liczebności populacji w obu analizowanych latach, obliczonej w wariacie epidemiologicznym. W oszacowaniach uwzględniono przejęcie udziałów w rynku aktualnie stosowanych i refundowanych technologii alternatywnych.

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, inkrementalne wydatki związane z objęciem refundacją leku Menopur we wnioskowanych wskazaniach będą identyczne w pierwszym i w drugim roku refundacji i w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) wyniosą:

- W perspektywie płatnika publicznego: 1,56 mln PLN (1,33 mln PLN; 1,76 mln PLN),
- W perspektywie wspólnej: 1,88 mln PLN (1,60 mln PLN; 2,13 mln PLN).

Łączne inkrementalne wydatki w populacji docelowej w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) w pierwszym i drugim roku refundacji:

- W perspektywie płatnika publicznego - zwiększą się o 5,2 tys. PLN (4,4 tys. PLN; 5,5 tys. PLN),
- W perspektywie wspólnej - zmniejszą się o 628,7 tys. PLN (533,3 tys. PLN; 710,4 tys. PLN).

Agencja przeprowadziła obliczenia uwzględniające dane z aktualnych komunikatów DGL NFZ oraz założenie o wzroście populacji stosującej lek Menopur w scenariuszu nowym we wskazaniu brak owulacji o 30%, a we wskazaniu HH - o 90%, zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych.

Przy uwzględnieniu przedstawionych powyżej założeń, łączne wydatki w populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym w pierwszym i drugim roku refundacji:

- W perspektywie płatnika publicznego - zwiększą się o około 51,2 tys. PLN,
- W perspektywie wspólnej - wydatki o około 1,1 mln PLN.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej.

- Wątpliwości budzi przyjęcie odsetka kobiet zauważających problem niepłodności (55%) oraz odsetka kobiet w związkach dotkniętych niepłodnością (11%), które po przemnożeniu przez liczbę kobiet decydujących się na posiadanie dziecka istotnie zawęży populację i może skutkować niedoszacowaniem kosztów w perspektywie płatnika i wspólnej. Uwzględnienie tego odsetka przed wizytą u lekarza, wykonaniem stosownych badań i postawieniem diagnozy wydaje się podejściem nielogicznym. Dodatkowo, w przypadku odsetka 11% wśród kobiet zauważających problem niepłodności, jaki stanowią kobiety w związkach dotkniętych niepłodnością, nie podano źródła danych. Przyjęty zakres zmienności dla tego parametru o 1 punkt procentowy (wariant minimalny – 10%, wariant maksymalny – 12%) nie prowadzi do sprawdzenia wpływu tego założenia na wyniki analizy. Pominięcie tego parametru w kalkulacjach skutkuje 9-krotnym wzrostem liczebności populacji w wariancie podstawowym.
- Obliczenia wnioskodawcy nie uwzględniają wzrostu populacji - przyjęto założenie, że decydujący wpływ na liczbę chorych w populacji leczonej ma nie tyle wzrost odsetka osób dotkniętych niepłodnością, co raczej liczba chorych, która decyduje się na szukanie pomocy u specjalisty. Biorąc pod uwagę powyższe, fakt, że problem niepłodności dotyczyć może nawet miliona kobiet, wzrost dostępności różnych opcji terapeutycznych i związany z tym wzrost świadomości pacjentów poszukujących pomocy specjalistów, bardziej prawdopodobne jest, że liczebność populacji ulegnie jednak zmianie.
- Uwzględnienie przeciętnego dawkowania we wszystkich trzech cyklach powoduje pominięcie wzrostu dawki leków w kolejnych cyklach leczenia, co jest niezgodne z dawkowaniem określonym w ChPL i przez ekspertów klinicznych poproszonych przez Agencję o opinię. Przyjęte wartości przeciętnego i maksymalnego dawkowania nie uwzględniają wielkości dawek wskazanych w ChPL.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na zmianie sposobu finansowania leków Baraclude (obecnie grupa limitowa 1051.2) i Viread (obecnie grupa limitowa 1051.0), tak aby były one finansowane w jednej grupie limitowej, przy czym nowy limit finansowania miałby być ustalony na cenie produktu Viread. Dodatkowo, uwzględniono możliwość objęcia refundacją w ramach tej wspólnej grupy limitowej leku Hepsera (adefowir).

W wyniku wdrożenia rozwiązania zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej w budżecie płatnika uwolnione zostaną środki w wysokości około 28 mln PLN w horyzoncie analizy, które pokryją dodatkowe wydatki płatnika w wysokości wykazanej przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w wyniku objęcia refundacją leku Menopur we wnioskowanych wskazaniach.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 dokumenty odnoszące się bezpośrednio do ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (menotropiny) stosowanej w ocenianych wskazaniach, wydane przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG 2012), Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTMR 2011), National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013), American Society for Reproductive Medicine (ASRM 2008).

Stosowanie preparatów z grupy gonadotropin (menopauzalne, w tym menotropina, jak i rekombinowane) rekomendowane jest jako jedna z opcji terapeutycznych w celu indukcji monoowulacji u kobiet z II grupą zaburzeń owulacji wg WHO (w tym PCOS). Ludzka gonadotropina menopauzalna (hMG) rekomendowana jest jako opcja terapeutyczna w I grupie zaburzeń owulacji według WHO. ASRM dodatkowo wskazuje, że hMG uznawana jest za tak samo skuteczny preparat jak inne gonadotropiny.

NICE natomiast wskazuje, że stosowanie adjuwantowego leczenia hormonalnego GnRH i/lub hMG w celu indukcji owulacji wśród kobiet z PCOS nieodpowiadających na leczenie CC nie jest zalecane – nie poprawia ono współczynnika uzyskanych ciąż.

Miejsce ocenianej technologii w leczeniu zaburzeń owulacji (ogółem), chociaż nie bezpośrednio w odniesieniu do menotropiny, określają poza wymienionymi powyżej 2 dokumenty wydane przez European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE 2008), Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists (HKCOG 2012/2011). Oba jednoznacznie wskazują, że w pierwszej kolejności należy zastosować cytrynian klomifenu, natomiast gonadotropiny powinny być stosowane w II linii leczenia.

Pięć odnalezionych rekomendacji odnosi się do leczenia zespołu policystycznych jajników: Academy of Medicine Singapore (AMS 2013), PCOS Australian Alliance 2011, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC 2010), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2009), American Society for Reproductive Medicine (ASRM 2008). Wszystkie zalecają ten sam schemat leczenia i te same opcje terapeutyczne.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla Menopur 75 IU, Menopur 150 IU oraz Menopur 600 IU stosowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach wydane przez Haute Autorité de Santé (HAS) w których pozytywnie rekomenduje włącznie produktu na listę leków refundowanych.

Proponowane wskazanie refundacyjne jest spójne ze wskazaniami opisywanymi w rekomendacjach.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że:

- Menopur 600 jest finansowany w 13 krajach, a Menopur 1200 jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano),
- lek w obydwu dawkach finansowany jest w dwóch krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Estonia, Węgry),
- we wspomnianych krajach lek jest refundowany na poziomie 100%,
- jedynie w Belgii finansowanie jest ograniczone do procedury *in vitro*,
- w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-956(3)/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Menopur, Menotropinum; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 600+600 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz.a 1 ml; EAN 5909990812981 oraz zlecenia z dnia 8.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-956(4)/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Menopur, Menotropinum; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 1200+1200 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 2 amp.-strz.a 1 ml; EAN 5909990812905, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2015 z dnia 17 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Menopur (menotropinum), EAN 5909990812905, we wskazaniu brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kломifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 24/2015 z dnia 17 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Menopur (menotropinum), EAN 5909990812981, we wskazaniu brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kломifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2015 z dnia 17 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Menopur (menotropinum), EAN 5909990812905, we wskazaniu brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2015 z dnia 17 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Menopur (menotropinum), EAN 5909990812981, we wskazaniu brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli
3. Raport nr AOTMiT-OT-4350-2/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Menopur (menotropinum) we wskazaniu: brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Analiza weryfikacyjna.