



IGNORANTIA NOCET

# Rekovellet<sup>®</sup> (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:  
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 24.07.2018 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 24 lipca 2018 roku wskutek zmian wprowadzonych po spotkaniu z analitykami AOTMiT odbytym dnia 3 lipca 2018 roku. Poprzednia wersja 1.1. analizy została zaktualizowana 18 czerwca 2018 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.8.2018.AKJ.3. Pierwotnie analiza w wersji 1.0 została zakończona 16 marca 2018 roku.

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

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

### Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>15</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	16
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	17
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>20</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>21</b>
7.1. Struktura modelu.....	21
7.2. Jakość życia w modelu.....	23
7.3. Horyzont czasowy w modelu .....	24
7.4. Dyskontowanie.....	25
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>25</b>
8.1. Koszt leków.....	27
8.1.1. Dawkowanie leków.....	27
8.1.2. Ceny leków .....	30
8.2. Inne kategorie kosztowe.....	40

---

---

8.2.1. Koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego.....	40
8.3. Całkowity koszt różniący .....	41
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>41</b>
<b>10. Wyniki analizy.....</b>	<b>42</b>
10.1. Analiza minimalizacji kosztów .....	42
10.2. Dodatkowe wyniki analizy .....	45
10.2.1. Wyniki porównania z folitropiną beta .....	45
10.2.2. Wyniki porównania z folitropiną alfa oraz folitropiną beta .....	48
10.2.3. Zestawienie kosztów różniących leczenia wnioskowanej technologii oraz komparatorów wskazanych w analizie problemu decyzyjnego.....	50
10.3. Analiza CUR .....	52
10.4. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	53
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>56</b>
<b>12. Walidacja modelu .....</b>	<b>67</b>
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	67
12.2. Walidacja konwergencji.....	70
12.3. Walidacja zewnętrzna .....	72
<b>13. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>73</b>
<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>76</b>
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>76</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>80</b>

---

---

16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	80
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	80
16.1.2. Strategia wyszukiwania .....	81
16.1.3. Selekcja badań.....	82
16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	84
16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	84
16.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	85
16.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	86
<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>89</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>92</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>93</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AMH	ang. <i>Anti-Müllerian hormone</i> – hormon antymüllerowski
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ART	ang. <i>Assisted Reproductive Technologies</i> – techniki rozrodu wspomaganego
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów i konsekwencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COS	ang. <i>controlled ovarian stimulation</i> – kontrolowana stymulacja jajników
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
FOL ALFA	folitropina alfa
FOL BETA	Folitropina beta
FOL DELTA	folitropina delta
FSH	ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy, folitropina
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – hormon uwalniający gonadotropinę
hCG	ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> – gonadotropina komórkowa
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUI	ang. <i>Health Utilities Index</i> – indeks użyteczności zdrowia
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
j.m.	jednostka międzynarodowa
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LH	ang. <i>luteinizing hormone</i> – hormon luteinizujący
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OHSS	ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i> – zespół nadmiernej stymulacji jajników
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	Produkt Krajowy Brutto

---

Skrót	Rozwinięcie
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Rekovel® (folitropina delta) stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Rekovel® (folitropina delta) jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rekovel®*.

### METODYKA

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w ramach niniejszej analizy uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, folitropinę delta porównano z jednym z komparatorów wskazanych w *Analizie klinicznej*, tj. folitropiną alfa. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do *Analizy klinicznej* włączono 1 badanie randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającego – badanie *ESTHER-1*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania w kontrolowanej stymulacji jajników w porównaniu z konwencjonalną terapią folitropiną alfa. Do analizy włączono także kontynuację badania *ESTHER-1* – nierandomizowane badanie *ESTHER-2*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo w drugim i trzecim cyklu kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet, u których nie udało się uzyskać trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*. W analizie podstawowej nie wykonano natomiast porównania z pozostałymi komparatorami zdefiniowanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, dla których nie było możliwe wykonanie porównań w ramach *Analizy klinicznej* (folitropina beta, koryfolitropina alfa, menotropina i urofolitropina). W ramach dodatkowych scenariuszy przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania wnioskowanej technologii z folitropiną beta oraz porównania z komparatorem, w ramach którego uwzględniono łącznie folitropinę alfa i folitropinę beta. W ramach wyników dodatkowych zestawiono ponadto koszty różniące

---



---

leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz komparatorów przedstawionych w *Analizie problemu decyzyjnego*.

Warto zaznaczyć, że w ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono dodatkowo porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanych gonadotropin i gonadotropin otrzymanych z moczu, na podstawie wyników przeglądu *van Wely 2011*, analizującego 42 randomizowane badania kliniczne. Wyniki przeglądu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między rekombinowanymi gonadotropinami i gonadotropinami otrzymanymi z moczu, w odniesieniu do częstości urodzenia żywego dziecka, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania poronienia i ciąży mnogiej oraz częstości występowania OHSS (ang. ovarian hyperstimulation syndrome – zespół hiperstymulacji jajników). W związku z powyższym wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta względem pozostałych komparatorów powinny dać zbliżone wyniki jak w przypadku porównania z folitropiną alfa, przy czym porównania te byłyby gorszej jakości niż w przypadku porównania z folitropiną alfa (konieczne byłoby wykonanie porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). Dlatego też w ramach *Analizy klinicznej* odstąpiono od wykonywania obarczonych określoną niepewnością porównań względem pozostałych komparatorów, spełniono natomiast minimalne wymagania opisane w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem. W związku z tym, że wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta względem pozostałych komparatorów powinny dać zbliżone wyniki jak w przypadku folitropiny alfa oraz że wszystkie komparatory rozważane w *Analizie problemu decyzyjnego* znajdują się w tej samej grupie limitowej (z kategorią odpłatności: ryczałt), w ramach analizy ekonomicznej wynik porównania folitropiny delta z pozostałymi komparatorami powinien być zbliżony do wyniku porównania z folitropiną alfa w perspektywie płatnika publicznego (mechanizm limitu finansowania).

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic w skuteczności pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, 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.).

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*).

W celu porównania opłacalności stosowania wnioskowanej interwencji względem komparatora w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego. Warto podkreślić, że analiza ekonomiczna opiera się na założeniu o braku różnic pomiędzy badanymi schematami. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków (gonadotropin) oraz koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*).

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 ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

## WYNIKI

### Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text block]


[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

 [Redacted footnote]

 [Redacted footnote]

[Redacted]

[Redacted]

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

### **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zindywidualizowane dawkowanie produktu leczniczego Rekovel® pozwala na wdrożenie spersonalizowanej opieki nad chorą oraz utrzymanie skuteczności leczenia.

Finansowanie folitropiny delta we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. Produkt leczniczy Rekovel® jest pierwszym lekiem w leczeniu zaburzeń płodności, w którym stosowany jest zindywidualizowany schemat dawkowania.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Rekovel® (folitropina delta) stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

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

Populacja:

- ⊕ dorosłe kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Interwencja:

- ⊕ folitropina delta (FOL DELTA).

Komparator:

- ⊕ folitropina alfa (FOL ALFA).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - ⊕ lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted life years*)<sup>1</sup>

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków [13].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [14, 13].

---

<sup>1</sup> Tylko w analizie CUR (ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności)

---

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono zestawienie wyników dotyczących skuteczności FOL DELTA względem FOL ALFA, stosowanych w kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [13] oraz w przypadku analizy CUR na badaniach, które posłużyły do oszacowania jakości życia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

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

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań<sup>2</sup>*, 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 [33]);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [27].

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była

---

<sup>2</sup> 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

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, 27].

Biorąc pod uwagę przebieg leczenia niepłodności oraz aktualną sytuację refundacyjną (leki refundowane przez maksymalnie 3 cykle leczenia), należy uznać, że wszystkie koszty leczenia ujawniają się 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 powyższym 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 wnioskowanie.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

W ramach *Analizy klinicznej* [13] dokonano oceny porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta (podawanej w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania) względem folitropiny alfa stosowanej w sposób konwencjonalny w populacji dorosłych kobiet poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków na podstawie badań:

- ⊕ *ESTHER-1* (publikacja *Nyboe Andersen 2017* [23] oraz dodatkowe dane do badania przedstawione w abstraktach konferencyjnych *Havelock 2017* [18], *Fernandez Sanchez 2017* [17] i *LaMarca 2017* [19], dokumencie *EMA 2017* [16] i *ChPL Rekovel®* [10]) – badanie randomizowane, kontrolowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającego, przeprowadzone w I cyklu stymulacji; podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej względem technologii kontrolnej (*non-inferiority*) dla pierwszorzędných punktów końcowych;
- ⊕ *ESTHER-2* (abstrakt konferencyjny *Buur Rasmussen 2016* [4], oraz dodatkowe dane do badania przedstawione w dokumentach *EMA 2017* [16], *EU-CTR 2013-001616-30*

[15] i ChPL *Rekovele*® [10]) – badanie kontrolowane, bez randomizacji, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającego, prowadzone metodą grup równoległych, przeprowadzone w II i III cyklu stymulacji u kobiet, u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*.

## 5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim FOL DELTA z FOL ALFA skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ trwająca ciąża;
- ⊕ wskaźnik utrzymującej się implantacji;
- ⊕ punkty dotyczące ciąży (urodzenie żywego dziecka, żywy noworodek w 4. tygodniu po porodzie, masa urodzeniowa żywych noworodków, wiek ciążowy, pozytywny wynik testu na obecność hCG, ciąża kliniczna, ciąża żywa, wskaźnik implantacji);
- ⊕ punkty końcowe dotyczące odpowiedzi jajników i embriologii (czas trwania stymulacji jajników, całkowita dawka zastosowanej folitropiny, dostosowanie dawki folitropiny, liczba i rozmiar pęcherzyków podczas stymulacji, odpowiedź na stymulację, liczba pobranych oocytów, częstość pobrania oocytów, liczba zapłodnionych oocytów, liczba zarodków, liczba blastocyst, krioprezerwacja blastocyst, liczba przeniesionych blastocyst);

W badaniu *ESTHER-1* pierwszorzędowymi punktami końcowymi były częstość występowania trwającej ciąży oraz wskaźnik utrzymującej się implantacji, natomiast w badaniu *ESTHER-2* ocena immunogenności na podstawie obecności przeciwciał anty-FSH (drugorzędowymi celami badania były ocena skuteczności, bezpieczeństwa).

**Częstość występowania trwającej ciąży** w populacji mITT<sup>3</sup> (dane ogółem) wynosiła 30,7% w grupie badanej i 31,6% w grupie kontrolnej. W populacji PP<sup>4</sup> (dane ogółem) częstość występowania trwającej ciąży wynosiła 31,8% w grupie stosującej FOL DELTA i 32,6% w grupie otrzymującej FOL ALFA. W przypadku oceny ogółem, w populacji mITT **wskaźnik utrzymującej się implantacji** wynosił 35,2% w grupie badanej i 35,8% w grupie kontrolnej.

<sup>3</sup> ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<sup>4</sup> ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem



---

Wskaźnik utrzymującej się implantacji w populacji PP wynosił zaś 36,2% w grupie badanej i 36,9% w grupie kontrolnej.

Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania, dolna granica przedziału ufności dla częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika trwającej implantacji w obu analizowanych populacjach (mITT i PP) była powyżej wymaganej granicy dla hipotezy *non-inferiority*, tj. powyżej -8,0%. Oznacza to, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna niż FOL ALFA w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika trwającej implantacji. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej pod kątem metody zapłodnienia, pierwotnej przyczyny bezpłodności, statusu pierwotnej bezpłodności i oceny pod kątem palenia tytoniu potwierdziły hipotezę *non-inferiority*.

W kolejnych cyklach stymulacji częstość występowania trwającej ciąży utrzymywała się na zbliżonym poziomie i wynosiła w grupie badanej 27,8% w cyklu II i 27,4% w cyklu III, zaś w grupie kontrolnej odpowiednio 25,7% w cyklu II i 28,0% w cyklu III. Różnice między grupami tak jak w przypadku I cyklu COS (ang. *controlled ovarian stimulation* – kontrolowana stymulacja jajników) nie były istotne statystycznie. Wskaźnik utrzymującej się implantacji w II cyklu COS wynosił 28,7% w grupie badanej i 25,5% w grupie kontrolnej. W III cyklu wskaźnik ten wynosił odpowiednio 25,0% i 28,9%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Jak wskazano w abstrakcie konferencyjnym *Havelock 2017*, skumulowany wskaźnik trwającej ciąży (po wykluczeniu cykli krioprezervowanych) po 3 cyklach stymulacji wynosił 45,1% w grupie stosującej FOL DELTA i 45,7% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki *Analizy klinicznej* [13] wskazują na **nie mniejszą skuteczność folitropiny delta względem folitropiny alfa** dla kluczowych efektów zdrowotnych w kontrolowanej stymulacji jajników tj. częstości występowania trwającej ciąży oraz wskaźnika utrzymującej się implantacji.

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

U chorych uczestniczących w programie badań klinicznych dla FOL DELTA nie odnotowano wystąpienia przypadków **zgonu**.

---

W badaniu *ESTHER-1* **działania niepożądane** ogółem odnotowano u 17% chorych w grupie badanej i 13,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach tej kategorii najczęściej u chorych uczestniczących w badaniu *ESTHER-1* występowały ból głowy (5,3% chorych w grupie badanej vs 4,5% w grupie kontrolnej), dyskomfort w obrębie miednicy (odpowiednio 3,8% vs 3,2%), OHSS<sup>5</sup> (3% vs 3,6%), ból miednicy (2% vs 2,6%) oraz ból przydatków (1,2% vs 0,6%). W kolejnych cyklach COS częstości występowania wymienionych zdarzeń były niższe niż w I cyklu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2* wystąpiły łącznie u 20 (2,0%) chorych w grupie badanej i 15 (1,5%) chorych w grupie kontrolnej. W II cyklu COS ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 chorych w grupie badanej i kontrolnej. W III cyklu COS ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano tylko w grupie kontrolnej (u 1 chorego).

W ramach kategorii zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, oceniano w badaniu *ESTHER-1* oceniano częstość występowania **OHSS** ogółem, wczesnego OHSS i późnego OHSS. OHSS ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu *ESTHER-1* odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u 23 (3,5%) chorych stosujących FOL DELTA oraz u 32 (4,8%) chorych stosujących FOL ALFA. OHSS ogółem o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia także wystąpił rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u 2,1% chorych w grupie badanej i 2,9% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej przez autorów badania).

Wczesny OHSS (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpił w przypadku 17 (2,6%) chorych w grupie badanej i 20 (3,0%) chorych w grupie kontrolnej, a wczesny OHSS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia odnotowano u 1,4% chorych w grupie badanej i 1,4% chorych w grupie kontrolnej. Późny OHSS w badaniu *ESTHER-1* wystąpił u 0,9% chorych stosujących FOL DELTA i 1,8% chorych stosujących FOL ALFA. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanych przez autorów badania).

---

<sup>5</sup> ang. *ovarian hyperstimulation syndrome* – zespół nadmiernej stymulacji jajników

W przypadku oceny częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS wykazano w badaniu *ESTHER-1* istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji. Interwencje zapobiegające zastosowano bowiem u 15 (2,3%) chorych w grupie badanej i 30 (4,5%) chorych w grupie kontrolnej (p-wartość wynosiła 0,005). W przypadku łącznej oceny częstości występowania OHSS i/lub zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS, odnotowano istotną statystycznie (w opinii autorów badania) różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji m.in. w przypadku oceny występowania wczesnego OHSS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia u kobiet z zespołem policystycznych jajników, u których występowała owulacja (zdarzenie wystąpiło u 7,7% chorych w grupie badanej i 26,7% w grupie kontrolnej, p-wartość wynosiła 0,001).

W II cyklu COS wczesny OHSS (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpił u 0,8% chorych w grupie badanej i u 2,3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wczesny OHSS o umiarkowanym/ ciężkim stopniu nasilenia wystąpił zaś istotnie statystycznie częściej w grupie FOL DELTA niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 0% vs 1,9% chorych). W III cyklu COS częstość występowania wczesnego OHSS (ogółem oraz o umiarkowanym/ ciężkim stopniu nasilenia) była zbliżona w obu grupach – nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w II i III cyklu COS także w odniesieniu do częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS ogółem oraz częstości występowania wczesnego OHSS oraz/lub stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS.

Częstość występowania **przeciwciał anty-FSH** po leczeniu FOL DELTA wynosiła 1,1% w cyklu I, 0,8% w cyklu II i 1,1% w cyklu III, co wskazuje na brak zwiększenia obecności przeciwciał anty-FSH w czasie powtarzanej ekspozycji na FOL DELTA. Odsetek chorych z indukowanym leczeniem przeciwciałami anty-FSH w badaniu *ESTHER-2* w grupie kontrolnej w cyklu II wynosił 0,4% oraz 1,1% w cyklu III. Obecność przeciwciał nie wydawała się pogarszać wyników skuteczności leczenia, gdyż u wszystkich chorych z przeciwciałami pobrano kilka oocytów w cyklu II i zastosowano transfer blastocysty oraz uzyskano trwającą ciążę w wyniku stymulacji w cyklu II. Żadne z przeciwciał wytworzonych po podaniu leku nie miało właściwości neutralizujących (0% w cyklach II-III w grupie badanej i kontrolnej). Otrzymane wyniki wskazują na niską immunogenność FOL DELTA, gdyż obecność przeciwciał anty-FSH była przejściowa, bez istotnych klinicznie konsekwencji. Ogółem, profil bezpieczeństwa i miejscowa tolerancja iniekcji gonadotropinami nie różniła się u chorych z

---

przeciwciałami w porównaniu do chorych bez przeciwciał, niezależnie od tego czy przeciwciała wystąpiły przed podaniem dawki leku czy były to przeciwciała indukowane leczeniem.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń szczególnego zainteresowania (częstości występowania wczesnej utraty ciąży, poronienia, częstości występowania ciąży mnogiej, częstości występowania reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń skórnych związanych z układem immunologicznym (o ciężkim stopniu nasilenia), częstości podania niewłaściwej dawki leku) oraz częstość występowania pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych tj. bólu głowy, wymiotów w ciąży, bólu miednicy, dyskomfortu w obrębie miednicy i bólu proceduralnego, w badaniu *ESTHER-1* nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *ESTHER-2* zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie ogółem wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej w II i III cyklu COS, tj. u odpowiednio 46,8% vs 47,1% chorych oraz u 48,4% i 45,2% chorych. W ramach poszczególnych kategorii istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) wykazano w przypadku częstości występowania dyskomfortu w obrębie miednicy w III cyklu, który odnotowano u 6 chorych w grupie kontrolnej i u żadnej chorej w grupie badanej. W pozostałych przypadkach zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między analizowanymi grupami).

Przedstawione w *Analizie klinicznej* [13] wyniki oceny bezpieczeństwa wskazują, że **profil bezpieczeństwa FOL DELTA jest akceptowalny** i zbliżony do profilu bezpieczeństwa folitropiny alfa.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków*

---

*spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*<sup>6</sup> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27, 34].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*).

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania FOL DELTA z FOL ALFA w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego. Na podstawie opisu problemu zdrowotnego oraz wyników badań włączonych do *Analizy klinicznej* [13] stwierdzono, że zastosowanie struktury w postaci grafu bez pętli, w którym istnieje tylko jedna ścieżka między dwoma różnymi węzłami decyzyjnymi, jest najlepszym sposobem oszacowania wyników analizy ekonomicznej.

### 7.1. Struktura modelu

*Wytyczne AOTMiT* 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. Przyjęto, że horyzont ten jest wystarczający, by chore mogły przystąpić w tym czasie do maksymalnie trzech cykli leczenia, kiedy leki stosowane w leczeniu niepłodności są refundowane przez płatnika publicznego.

---

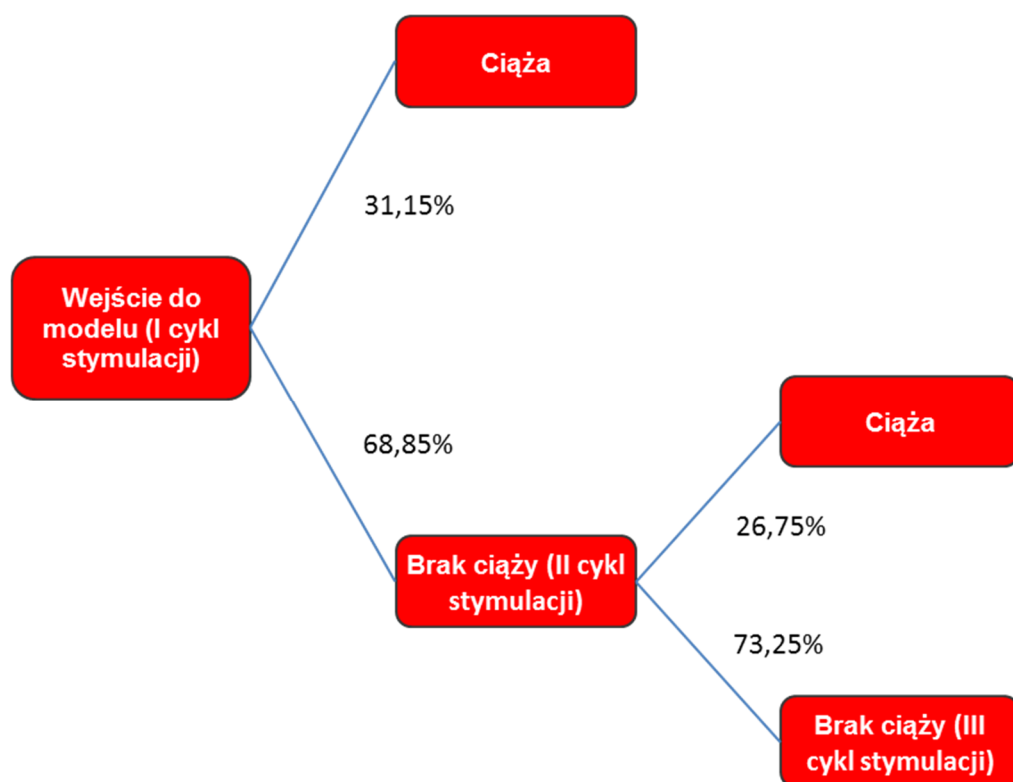
<sup>6</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Zastosowanie drzewa decyzyjnego pozwala przedstawić różne potencjalne ścieżki leczenia chorych uzależnione od wyników na poszczególnych etapach terapii. Zgodnie z przyjętymi założeniami w momencie wejścia do modelu (w I cyklu) wszystkie chore poddane są kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. W przypadku ciąży kobieta kończy udział w leczeniu, zaś w przypadku braku ciąży rozpoczyna kolejny cykl stymulacji.

Przy założeniu maksymalnie 3 cykli leczenia, struktura drzewa decyzyjnego uwzględniona w analizie ekonomicznej przedstawia się jak na poniższym schemacie.

**Rysunek 1.**  
**Struktura drzewa decyzyjnego uwzględniona w analizie ekonomicznej**



Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę w pierwszym cyklu obliczono jako średnią arytmetyczną odnotowaną w grupie badanej (30,7%) i w grupie kontrolnej (31,6%) w badaniu *ESTHER-1* (różnica między grupami nie była bowiem istotna statystycznie). Uzyskany wynik na poziomie 31,15% wyznacza odsetek kobiet kończących udział w leczeniu na I cyklu, zaś pozostałe 68,85% przechodzi do II cyklu leczenia.

Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę w drugim cyklu obliczono jako średnią arytmetyczną odnotowaną w grupie badanej (27,8%) i w grupie kontrolnej (25,7%) w badaniu *ESTHER-2* (różnica między grupami także nie była istotna statystycznie). Uzyskany wynik na poziomie 26,75% wyznacza odsetek kobiet kończących udział w leczeniu na II cyklu (spośród tych, które zakwalifikowały się do II cyklu leczenia), zaś pozostałe 73,25% przechodzi do III cyklu leczenia.

Z uwagi na krótki i nieprzekraczający jednego roku horyzont czasowy (3 miesiące) w analizie nie uwzględniono dyskontowania kosztów oraz wyników zdrowotnych, a także korekty połowy cyklu.

## 7.2. Jakość życia w modelu

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 na potrzeby modelu CMA, a co za tym idzie przeprowadzania przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych.

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości CUR dla obu porównywanych schematów. W związku z tym konieczne było oszacowanie jakości życia dla chorych w modelu.

Jakość życia bezpłodnej kobiety starającej się o dziecko określono na podstawie danych z publikacji *Stratton 2000* [29], w której jakość życia bezpłodnej kobiety oszacowano na poziomie 0,82 w skali HUI (ang. *Health Utilities Index* – indeks użyteczności zdrowia). Zastosowanie tej wartości opisano m.in. w Wytycznych Brytyjskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) [22].

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [21]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej

i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach. W związku z powyższym zmapowano wartość jakości życia bezpłodnej kobiety z publikacji *Stratton 2000* [29] ze skali HUI na skalę EQ-5D wg formuły z publikacji *Rowen 2012* [26]:

$$EQ5D = -0,530 + 1,406 * HUI,$$

i uzyskano wartość 0,62. Wartość ta została zastosowana do obliczenia wartości CUR dla obu porównywanych schematów.

### 7.3. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* 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, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

Biorąc pod uwagę przebieg leczenia niepłodności oraz aktualną sytuację refundacyjną (leki refundowane przez maksymalnie 3 cykle leczenia), należy uznać, że wszystkie koszty leczenia ujawniają się 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 powyższym w analizie przyjęto 3-miesięczny horyzont czasowy. 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. Należy podkreślić fakt, że analitycy zdają sobie sprawę z możliwości, iż nie wszystkie chore korzystają z refundowanego leczenia w 3 cyklach pod rząd (w 3 kolejnych cyklach menstruacyjnych), w związku z tym okres refundacji może być dłuższy. Nie ma to



jednak żadnego wpływu na wyniki analizy oraz wnioskowanie. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego dłuższego niż 3 miesiące. Analiza nie obejmuje także wariantu dla horyzontu krótszego niż 3 miesiące. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii w trakcie całego leczenia.

## 7.4. Dyskontowanie

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej nie uwzględniono dyskonta kosztów ani dyskonta wyników zdrowotnych ze względu na długość horyzontu czasowego przyjętego w analizie, która nie przekracza 1 roku [1].

## 8. 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).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [13] oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków (gonadotropin).

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszty leków (gonadotropin),
- ⊕ koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego (FSH).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uwzględnione koszty leków (gonadotropin) pokrywane są zarówno przez płatnika publicznego jak i pacjenta, stąd wyniki w rozważanych perspektywach analizy będą się od

siebie różnić. Nie uwzględniano żadnych potencjalnych kosztów różniących po okresie stosowania porównywanych technologii medycznych z uwagi na ich porównywalną skuteczność oraz przyjętą technikę analityczną minimalizacji kosztów.

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 1.) wymieniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 1.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą (FOL DELTA) i komparatorem (FOL ALFA) w tej samej wysokości. Czas leczenia chorych (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 podskórne); leki podawane są z tą samą częstotliwością (raz na dobę) bez względu na rozważaną technologię medyczną [7, 10]
Koszt testu stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) w surowicy krwi	Założono, że dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą (FOL DELTA) i komparatorem (FOL ALFA) zgodnie z opinią uzyskaną od ekspertów klinicznych (wyniki ankiet w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [14])

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w horyzoncie czasowym uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych z publikacji *Nyboe Andersen 2017* [23], dokumentu *EMA 2017* [16] oraz z *ChPL Gonal-r®* [7].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.*, (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ*) [24],

---

Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [35]. Cenę jednostkową FOL DELTA uzyskano od Zamawiającego [11].

## 8.1. Koszt leków

### 8.1.1. Dawkowanie leków

#### FOLITROPINA DELTA

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rekovelletm* [10] określono, że FOL DELTA przyjmowana jest we wstrzyknięciu podskórnym. *ChPL Rekovelletm* [10] nie wskazuje jednak precyzyjnych wielkości dawek leku, te zależne są od przebiegu procesu leczenia i odpowiedzi na leczenie.

W porównaniu do innych preparatów gonadotropin, dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm jest ustalane indywidualnie dla każdej chorej. W pierwszym cyklu leczenia, indywidualna dawka dobowa określana jest na podstawie stężenia AMH w surowicy krwi i masy ciała chorych. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobowa wynosi 12 mikrogramów ( $\mu\text{g}$ ) niezależnie od masy ciała. Dla chorych z AMH  $\geq 15$  pmol/l dawka dobowa zmniejsza się od 0,19  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała do 0,10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała w miarę zwiększającego się stężenia AMH. Dobór indywidualnego dawkowania ma na celu uzyskanie reakcji jajników o korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności, tj. uzyskanie odpowiedniej liczby pobranych oocytów i zmniejszenie liczby interwencji zapobiegających zespołowi hiperstymulacji jajników. Maksymalna dawka dobowa w pierwszym cyklu leczenia wynosi 12 mikrogramów.

Podawanie produktu leczniczego Rekovelletm należy rozpocząć w 2. lub 3. dniu po rozpoczęciu krwawienia miesiączkowego i kontynuować do momentu uzyskania odpowiedniego rozwoju pęcherzyków ( $\geq 3$  pęcherzyki  $\geq 17$  mm), co średnio ma miejsce około dziewiątego dnia leczenia (zakres 5 do 20 dni).

W kolejnych cyklach leczenia (II oraz III) dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelletm należy utrzymać lub zmodyfikować stosownie do reakcji jajników pacjentki w poprzednim cyklu. Jeśli w poprzednim cyklu u pacjentki stwierdzono odpowiednią reakcję jajników bez rozwoju OHSS, należy zastosować taką samą dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelletm. Jeśli w poprzednim cyklu reakcja jajników była niewystarczająca, dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelletm należy zwiększyć w kolejnym cyklu o 25% lub 50%,

---

stosownie do stopnia stwierdzonej reakcji. Jeśli w poprzednim cyklu reakcja jajników była nadmierna, dawkę dobową produktu leczniczego Rekovellet<sup>®</sup> należy zmniejszyć w kolejnym cyklu o 20% lub 33%, stosownie do stopnia stwierdzonej reakcji. U pacjentek, u których w poprzednim cyklu wystąpił OHSS lub stwierdzono ryzyko wystąpienia OHSS, dawka dobową produktu leczniczego Rekovellet<sup>®</sup> w kolejnym cyklu jest o 33% mniejsza niż dawka w cyklu, w którym wystąpił OHSS lub stwierdzono ryzyko wystąpienia OHSS. Maksymalna dawka dobową wynosi 24 mikrogramy.

Z uwagi na fakt, że *ChPL Rekovellet<sup>®</sup>* [10] nie wskazuje precyzyjnych wielkości dawek leku, wartości te postanowiono uzyskać z badań klinicznych: *ESTHER-1* (dla cyklu I) i *ESTHER-2* (dla cyklu II i III). Na podstawie wyników tych badań przyjęto, że średnia całkowita dawka zastosowanej folitropiny delta wynosi 90 µg w I cyklu leczenia, 107,7 µg w cyklu II i 130 µg w cyklu III. Wartości te uwzględniono w modelu w analizie podstawowej (w analizie wrażliwości badano wpływ przyjęcia wartości granicznych 95% przedziałów ufności powyższych średnich). Wartości te zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 2.**  
**Dawkowanie FOL DELTA uwzględnione w analizie**

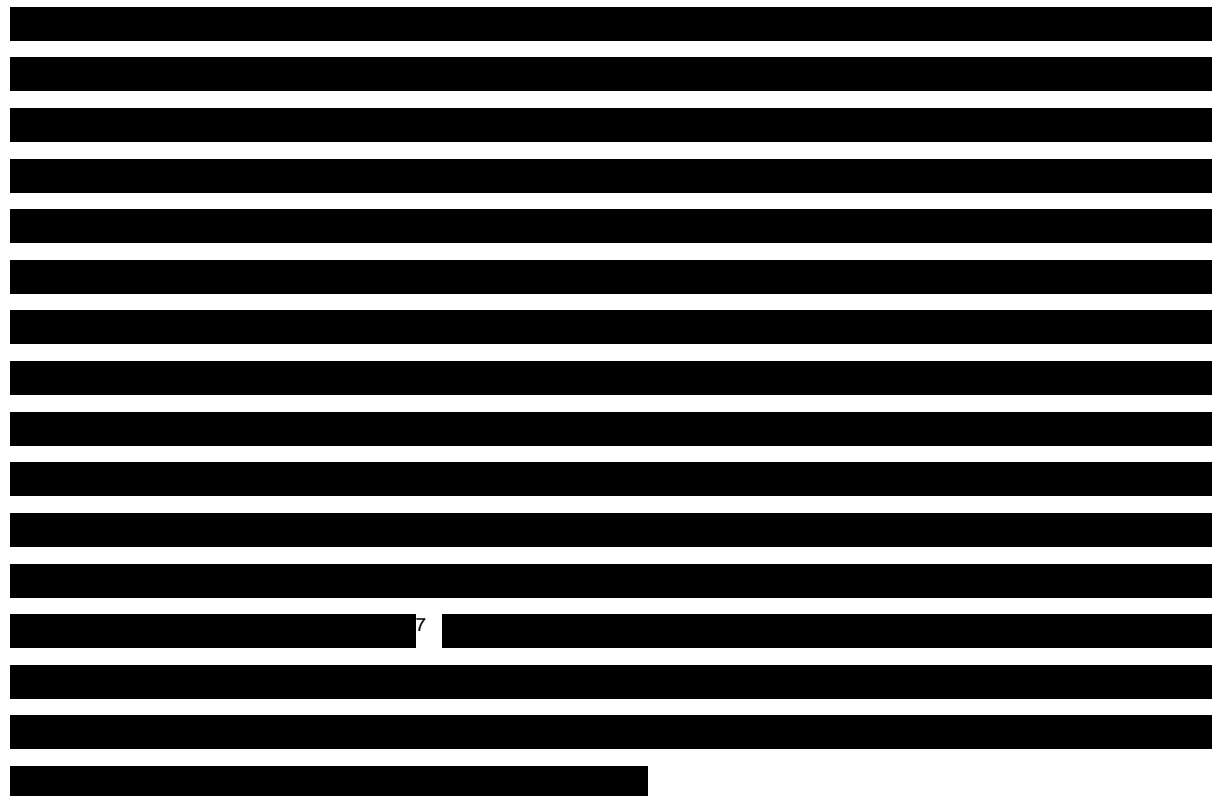
	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Średnia dawka Rekovellet <sup>®</sup> w I cyklu (µg)	90,00	88,08	91,92
Średnia dawka Rekovellet <sup>®</sup> w II cyklu (µg)	107,70	102,86	112,54
Średnia dawka Rekovellet <sup>®</sup> w III cyklu (µg)	130,00	118,44	141,56

## FOLITROPINA ALFA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gonal-f<sup>®</sup>* [7] przyjęto, że FOL ALFA przyjmowana jest we wstrzyknięciu podskórnym. W przypadku kobiet poddanych stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych najczęściej podawane jest od 150 j.m. do 225 j.m. FOL ALFA na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego. Dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając 450 j.m. na dobę.

Z uwagi na fakt, że na podstawie wyżej opisanego dawkowania nie można określić średniego zużycia FOL ALFA w cyklu leczenia, wartość tą postanowiono uzyskać z badań klinicznych. W *ChPL Gonal-f<sup>®</sup>* [7] przedstawiono wyniki badania *GF 8407* (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu *Gonal-f<sup>®</sup>* z FSH z moczu w ramach technik wspomaganego rozrodu). W ramach

badania oszacowano, że w jednym cyklu leczenia zużywanych jest średnio 27,6 ampułek zawierających 75 j.m. leku *Gonal-f*®, co daje łącznie 2 070,0 j.m. leku. Wartość ta została uwzględniona w analizie podstawowej jako średnia dawka folitropiny alfa w każdym z 3 cykli leczenia.



Podsumowanie dawkowania folitropiny alfa przyjętego w poszczególnych wariantach analizy zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Dawkowanie FOL ALFA uwzględnione w analizie**

	Analiza podstawowa		
Średnia dawka folitropiny alfa w I cyklu (j.m.)	2 070,0		
Średnia dawka folitropiny alfa w II cyklu (j.m.)	2 070,0		
Średnia dawka folitropiny alfa w III cyklu (j.m.)	2 070,0		

<sup>7</sup> Średnia ważona wielkością populacji w ramach poszczególnych badań.

## 8.1.2. Ceny leków

### FOLITROPINA DELTA

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w ramach istniejącej już grupy limitowej 69.1, *Hormony płciowe - gonadotropiny*, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.2.

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku (biorąc pod uwagę finansowanie w ramach istniejącej już grupy limitowej 69.1) [34].

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka kosztowa FOL DELTA uwzględniona w analizie (PLN)**

		<sup>8</sup>								

<sup>8</sup> WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) nie publikuje danych o DDD (ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku) dla folitropiny delta, a wartość ta jest niezbędna do oszacowania wysokości limitu finansowania poszczególnych opakowań leku Rekovelle®. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność folitropiny delta względem folitropiny alfa, DDD dla poszczególnych opakowań leku Rekovelle® zostały oszacowane przy wykorzystaniu wartości DDD przyjętych dla folitropiny alfa. Na podstawie wartości DDD dla folitropiny alfa (75 j.m.) obliczono, że opakowanie leku Gonal-f® (folitropina alfa), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml zawiera 12 DDD. Zakładając, że DDD zawarte w poszczególnych opakowaniach leku Rekovelle® obliczane są proporcjonalnie do DDD leku Gonal-f® przy uwzględnieniu przeciętnego łącznego zużycia poszczególnych gonadotropin w ramach COS (ok. 229,71 µg w przypadku folitropiny delta oraz ok. 4 539,15 j.m. w przypadku terapii folitropiną alfa), otrzymano oszacowania DDD jak w tabeli powyżej.

---

Na podstawie powyższych kosztów jednostkowych opakowań w obu rozważanych perspektywach, wyznaczono koszt za mikrogram poszczególnych opakowań leków, a następnie średni koszt za mikrogram FOL DELTA uwzględniony w analizie.

---



**Tabela 5.**  
Średni ważony koszt FOL DELTA bez RSS przyjęty w analizie (PLN)<sup>9</sup>



**Tabela 6.**  
Średni ważony koszt FOL DELTA z RSS przyjęty w analizie (PLN)<sup>10</sup>



[Redacted content]

## FOLITROPINA ALFA

FOL ALFA jest obecnie finansowana z budżetu płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych w grupie limitowej 69.1. (*Hormony płciowe – gonadotropiny*) i wydawana jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową w następujących wskazaniach:

- ⊕ Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, 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)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli;
- ⊕ Brak owulacji 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 wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH – refundacja do 3 cykli.

Ceny zbytu netto FOL ALFA obliczono na podstawie *Obwieszczenia MZ* [24]. Należy zaznaczyć, że uwzględnienie w perspektywie płatnika publicznego kosztów gonadotropin na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień 1 marca 2018* [24] było podejściem konserwatywnym, bowiem koszt gonadotropin z perspektywy płatnika publicznego na podstawie tego *Obwieszczenia* jest nieznacznie niższy niż koszt obliczony na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń-listopad 2017 [20]. Owa różnica wynika z obniżki wysokości podstawy limitu w grupie limitowej gonadotropin od 1 marca 2018 roku (w przypadku uwzględnienia w analizie poprzedniego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia. w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień 1 stycznia 2018* koszt gonadotropin z perspektywy płatnika publicznego na podstawie tego *Obwieszczenia* byłby równy kosztowi obliczonemu na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń-listopad 2017 [20]).

W analizie uwzględniono wszystkie refundowane prezentacje FOL ALFA:

- 
- ⊕ Bemfola®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 150 j.m.;
  - ⊕ Bemfola®, roztwór do wstrzykiwań, 150 j.m./0,25 ml;
  - ⊕ Bemfola®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 225 j.m.;
  - ⊕ Bemfola®, roztwór do wstrzykiwań, 225 j.m./0,375 ml;
  - ⊕ Bemfola®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j.m.;
  - ⊕ Bemfola®, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml;
  - ⊕ Gonal-f®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml);
  - ⊕ Gonal-f®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 300 j.m. (IU)/0,5 ml (22 µg/0,5 ml);
  - ⊕ Gonal-f®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg);
  - ⊕ Ovaleap®, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml;
  - ⊕ Ovaleap®, roztwór do wstrzykiwań, 900 j.m./1,5 ml.

Tabela poniżej prezentuje ceny uwzględnione w analizie.

---

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka kosztowa FOL ALFA uwzględniona w analizie (PLN)**

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy
FOL ALFA	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 150 j.m.	7640165220177	145,50	157,14	165,00	161,51	180,79	158,31	22,48
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 150 j.m./0,25 ml	5997001308486	145,50	157,14	165,00	161,51	180,79	158,31	22,48
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 225 j.m.	7640165220184	218,25	235,71	247,50	242,25	265,46	239,05	26,41
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 225 j.m./0,375 ml	5997001308493	218,25	235,71	247,50	242,25	265,46	239,05	26,41
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j.m.	7640165220191	291,00	314,28	329,99	323,00	349,78	319,80	29,98
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	5997001308509	291,00	314,28	329,99	323,00	349,78	319,80	29,98
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 300 j.m. (IU)/0,5 ml (22 µg/0,5 ml)	5909990007257	391,00	422,28	443,39	323,00	463,18	319,80	143,38
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg)	5909990697304	96,00	103,68	108,86	80,74	120,64	77,54	43,10
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml)	5909990007240	1173,00	1266,84	1330,18	969,01	1364,54	965,81	398,73
	Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	5909991088125	299,98	323,98	340,18	323,00	359,97	319,80	40,17
Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 900 j.m./1,5 ml	5909991088149	899,95	971,95	1020,55	969,01	1054,91	965,81	89,10	

---

Na podstawie powyższych kosztów jednostkowych opakowań w obu rozważanych perspektywach oraz w oparciu o zawartość poszczególnych opakowań leków (wielkości wykorzystane do kalkulacji limitów finansowania zgodne z *Obwieszczeniem MZ* [24]) wyznaczono koszt za j.m. poszczególnych opakowań leków. W kolejnym kroku wyznaczono średni ważony koszt za j.m. FOL ALFA oszacowany przy uwzględnieniu danych refundacyjnych [20].

---

**Tabela 8.**  
**Średni ważony koszt FOL ALFA przyjęty w analizie (PLN)**

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	DDD (j.m.)	DDD w opakowaniu	Liczba wydanych opakowań leku w 2017r. <sup>11</sup>	Liczba wydanych DDD w 2017r.	udział w DDD	Średnia ważona opłata NFZ za j.m.	Średnia ważona opłata wspólna za j.m.
FOL ALFA	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 150 j.m.	75	2	1 239	2 478	3%	1,07	1,46
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 150 j.m./0,25 ml	75	2	0	0	0%		
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 225 j.m.	75	3	571	1 713	2%		
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 225 j.m./0,375 ml	75	3	0	0	0%		
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j.m.	75	4	39	156	0%		
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	75	4	0	0	0%		
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 300 j.m. (IU)/0,5 ml (22 µg/0,5 ml)	75	4	3 403	13 612	19%		
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg)	75	1	1 611	1 611	2%		
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml)	75	12	3 543	42 516	59%		
	Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	75	4	551	2 204	3%		

<sup>11</sup> W okresie styczeń – listopad 2017 r. na podstawie danych refundacyjnych NFZ [20].

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	DDD (j.m.)	DDD w opakowaniu	Liczba wydanych opakowań leku w 2017r. <sup>11</sup>	Liczba wydanych DDD w 2017r.	udział w DDD	Średnia ważona opłata NFZ za j.m.	Średnia ważona opłata wspólna za j.m.
	Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 900 j.m./1,5 ml	75	12	634	7 608	11%		

W oparciu o średnie dawkowanie oraz ceny leków i proponowane warunki RSS wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na cykl leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Koszt leków w poszczególnych cyklach brany pod uwagę w analizie (PLN)**

Kategorie kosztowe	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina alfa	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina alfa
<b>Cykl I</b>						
Koszt leków	■	■	2 214,48	■	■	3 017,85
<b>Cykl II</b>						
Koszt leków	■	■	2 214,48	■	■	3 017,85
<b>Cykl III</b>						
Koszt leków	■	■	2 214,48	■	■	3 017,85

## 8.2. Inne kategorie kosztowe

### 8.2.1. Koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego

W *Obwieszczeniu MZ* [24] w ramach wskazania refundacyjnego związanego z kontrolowaną hiperstymulacją jajników wśród badań diagnostycznych wykonywanych w celu oceny rokowania w zakresie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania, w przypadku stosowania folitropiny alfa wymieniono nie tylko ocenę stężenia AMH (badanie wykonywane także w przypadku leczenia folitropiną delta), ale i ocenę poziomu hormonu folikulotropowego. W związku z tym, że koszt ten ponoszony jest wyłącznie w ramach leczenia z wykorzystaniem komparatora, został uwzględniony w niniejszej analizie jako koszt różniący porównywane technologie. Założono także, że ocena poziomu FSH będzie wykonywana w każdym cyklu leczenia z wykorzystaniem komparatora.

Koszt oceny poziomu hormonu folikulotropowego został oszacowany na podstawie *Zarządzenia 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [35], w ramach wyceny świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11. W związku z tym, że koszt ten jest ponoszony przez płatnika publicznego, wycena w perspektywie płatnika publicznego jest tożsama z wyceną w perspektywie wspólnej.

**Tabela 10.**  
**Koszt pojedynczego badania oceny poziomu FSH**



Badanie	Kod ICD-9	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Hormon folikulotropowy (FSH)	L65	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1,00	33,00

### 8.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Koszty różniące porównywane technologie (PLN)**

Kategorie kosztowe	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina alfa	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina alfa
<b>Cykl I</b>						
Koszt leków	■	■	2 214,48	■	■	3 017,85
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	■	■	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	2 247,48	■	■	3 050,85
<b>Cykl II</b>						
Koszt leków	■	■	2 214,48	■	■	3 017,85
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	■	■	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	2 247,48	■	■	3 050,85
<b>Cykl III</b>						
Koszt leków	■	■	2 214,48	■	■	3 017,85
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	■	■	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	2 247,48	■	■	3 050,85

## 9. 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 12.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna [34]
Marża hurtowa	0,05	Ustawa refundacyjna [34]
Horyzont czasowy (cykle)	3	Założenie
Długość cyklu (miesiące)	1	Założenie
Średnia dawka Rekovelle® w I cyklu (µg)	90,0	Nyboe Andersen 2017 [23]
Średnia dawka Rekovelle® w II cyklu (µg)	107,7	EMA 2017 [16]
Średnia dawka Rekovelle® w III cyklu (µg)	130,0	EMA 2017 [16]
Średnia dawka folitropiny alfa w I cyklu (j.m.)	2 070,0	ChPL Gonal-f® [7]
Średnia dawka folitropiny alfa w II cyklu (j.m.)	2 070,0	ChPL Gonal-f® [7]
Średnia dawka folitropiny alfa w III cyklu (j.m.)	2 070,0	ChPL Gonal-f® [7]
Odsetek ciąży po I cyklu	31,15%	Nyboe Andersen 2017 [23]
Odsetek ciąży po II cyklu	26,75%	EMA 2017 [16]
Użyteczność bezpłodnej kobiety starającej się o dziecko (w skali HUI)	0,82	Stratton 2000 [29]
Użyteczność bezpłodnej kobiety starającej się o dziecko (w skali EQ-5D)	0,62	Rowen 2012 [26]
Koszt za µg folitropiny delta	średnia ważona (Tabela 5., Tabela 6.)	Dane od Zamawiającego [11]
Koszt za j.m. folitropiny alfa	średnia ważona (Tabela 8.)	Wagi oszacowane na podstawie danych NFZ [20], ceny z Obwieszczenia MZ [24]
Koszt pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego (FSH) (PLN)	33,00	Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [35]

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę całkowite koszty różniące leczenia lekiem Rekovelle® oraz leczenia z użyciem komparatora. Podsumowanie kosztów dla analizowanych technologii medycznych (w tym podsumowanie kosztów inkrementalnych stanowiących wynik analizy CMA) przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej oraz w wariancie z RSS i bez RSS.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [27] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej również przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 13.**

**Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku Rekovelletm – wersja z RSS**

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

**Tabela 14.**

**Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku Rekovelletm – wersja bez RSS**

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

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

## 10.2. Dodatkowe wyniki analizy

### 10.2.1. Wyniki porównania z folitropiną beta

W ramach dodatkowego scenariusza zestawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania wnioskowanej technologii z innym niż folitropina alfa rekombinowanym FSH dostępnym i refundowanym w Polsce, tj. folitropiną beta (FOL BETA).

W celu oszacowania kosztu stosowania FOL BETA w horyzoncie czasowym analizy uwzględniono dawkowanie folitropiny beta na podstawie *ChPL Puregon*® [9], w którym przedstawiono wyniki badania 37 608 (randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpieczeństwo i skuteczność produktu Puregon® z FSH uzyskiwanym z moczu w kontrolowanej stymulacji jajników). W ramach badania oszacowano, że w jednym cyklu leczenia zużywanych jest średnio 28,5 ampułek zawierających 75 j.m. FOL BETA, co daje łącznie 2137,5 j.m. Wartość ta została uwzględniona jako średnia dawka FOL BETA w każdym z 3 cykli leczenia.

FOL BETA jest obecnie finansowana z budżetu płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych w grupie limitowej 69.1. (*Hormony płciowe – gonadotropiny*) i wydawana jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową m.in. we wskazaniu – kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, 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)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli. Ceny leków zawierających FOL BETA przyjęto na podstawie *Obwieszczenia MZ* [24]. W analizie uwzględniono wszystkie refundowane prezentacje FOL BETA:

- ⊕ Puregon®, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m.
- ⊕ Puregon®, roztwór do wstrzykiwań, 600 j.m.

Na podstawie cen oraz zawartości wyżej wymienionych opakowań wyznaczono koszt za j.m. dla poszczególnych opakowań leków zawierających FOL BETA w obu rozważanych perspektywach. W kolejnym kroku wyznaczono średni ważony koszt za j.m. FOL BETA obliczony przy uwzględnieniu danych refundacyjnych [20], który wykorzystano do

oszacowania średniego kosztu FOL BETA w cyklu leczenia (przy założeniu średniej dawki w cyklu leczenia na poziomie 2137,5 j.m.). Dokładne oszacowania znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

W *Obwieszczeniu MZ* [24] w ramach wskazania refundacyjnego związanego z kontrolowaną hiperstymulacją jajników wśród badań diagnostycznych wykonywanych w celu oceny rokowania w zakresie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania, w przypadku stosowania folitropiny beta wymieniono nie tylko ocenę stężenia AMH (badanie wykonywane także w przypadku leczenia folitropiną delta), ale i ocenę poziomu hormonu folikulotropowego. Podobnie jak w przypadku porównania z folitropiną alfa uznano ten koszt za różniący w rozważanym scenariuszu. Założono także, że ocena poziomu FSH będzie wykonywana w każdym cyklu leczenia z wykorzystaniem FOL BETA. Oszacowanie kosztu oceny poziomu hormonu folikulotropowego przedstawiono w rozdziale 8.2.1.

Całkowite koszty różniące rozważane w niniejszym scenariuszu zostały podsumowane w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Koszty różniące porównywane technologie – scenariusz porównania z folitropiną beta (PLN)**

Kategorie kosztowe	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina beta	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina beta
<b>Cykl I</b>						
Koszt leków	■	■	2 288,75	■	■	2 452,69
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	■	■	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	2 321,75	■	■	2 485,69
<b>Cykl II</b>						
Koszt leków	■	■	2 288,75	■	■	2 452,69
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	■	■	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	2 321,75	■	■	2 485,69
<b>Cykl III</b>						
Koszt leków	■	■	2 288,75	■	■	2 452,69
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	■	■	33,00

Kategorie kosztowe	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina beta	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina beta
Suma kosztów różniących	██████	██████	2 321,75	██████	██████	2 485,69

Wyniki analizy ekonomicznej wraz z oszacowaniami cen progowych dla porównania folitropiny delta z folitropiną beta przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 16.**

**Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania folitropiny delta oraz folitropiny beta i cen progowych leku Rekovelle® – wersja z RSS**

██████	██████	██████
██████		
██████	██████	██████
██████	██████	██████
██████	██████	
██████	██████	
██████	██████	
██████		
██████	██████	██████
██████	██████	██████
██████	██████	
██████	██████	
██████	██████	
██████		

**Tabela 17.**

**Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania folitropiny delta oraz folitropiny beta i cen progowych leku Rekovelle® – wersja bez RSS**

██████	██████	██████
██████		
██████	██████	██████
██████	██████	██████
██████	██████	
██████	██████	
██████	██████	
██████		


### 10.2.2. Wyniki porównania z folitropiną alfa oraz folitropiną beta

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dodatkowego scenariusza, w ramach którego komparatorem dla wnioskowanej technologii są łącznie wszystkie rekombinowane FSH dostępne i refundowane w Polsce, tj. FOL ALFA i FOL BETA.

W scenariuszu tym uwzględniono, że oszacowanie całkowitego kosztu różniącego leczenia z wykorzystaniem komparatora oparte jest o dawkowanie i ceny przyjęte dla folitropiny alfa w analizie podstawowej oraz dawkowanie i ceny przyjęte dla folitropiny beta w analizie dodatkowej. Całkowite koszty różniące leczenia z wykorzystaniem wymienionych folitropin zostały już przedstawione w poprzednich rozdziałach (Tabela 11. i Tabela 15.). W związku z tym, że w niniejszym scenariuszu w ramach komparatora rozpatrywane są zarówno FOL ALFA, jak i FOL BETA, całkowity koszt różniący tak zdefiniowanego komparatora obliczono jako średnią ważoną kosztów leczenia z wykorzystaniem uwzględnionych folitropin. Wagi oszacowano na podstawie wielkości refundacji FOL ALFA i FOL BETA liczonej wg DDD w okresie danych refundacyjnych [20]<sup>12</sup>.

Całkowite koszty różniące rozważane w niniejszym scenariuszu zostały podsumowane w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Koszty różniące porównywane technologie – scenariusz porównania z folitropiną alfa i folitropiną beta (PLN)**

Kategorie kosztowe	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina alfa i folitropina beta	Folitropina delta z RSS	Folitropina delta bez RSS	Folitropina alfa i folitropina beta
<b>Cykl I</b>						

<sup>12</sup> Uzyskano wagę 49,42% dla folitropiny alfa i 50,58% dla folitropiny beta.





**Tabela 20.**

Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania folitropiny delta oraz folitropiny alfa i folitropiny beta, a także cen progowych leku Rekovelle® – wersja bez RSS



### 10.2.3. Zestawienie kosztów różniących leczenia wnioskowanej technologii oraz komparatorów wskazanych w analizie problemu decyzyjnego

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy ekonomicznej, tj. koszty różniące leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz komparatora (folitropiny alfa) z łącznymi kosztami różniącymi leczenia z wykorzystaniem leku stanowiącego podstawę limitu w grupie limitowej 69.1. *Hormony płciowe – gonadotropiny*, tj. leku *Mensinorm®*, *proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 j.m.* w perspektywie płatnika publicznego. Dawkowanie dla leku *Mensinorm®* (menotropina) przyjęto na poziomie dawkowania folitropiny alfa (2070 j.m. na cykl leczenia) ze względu na taki sam schemat dawkowania wskazany w ChPL *Mensinorm®* [8] oraz ChPL leków zawierających folitropinę

alfa [7] w kontrolowanej stymulacji jajników<sup>13</sup>. Dane przedstawione w poniższej tabeli wskazują, że ze względu na mechanizm limitu finansowania, w ramach analizy ekonomicznej wynik porównania folitropiny delta z pozostałymi komparatorami przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego* powinien być zbliżony do wyniku porównania z folitropiną alfa w perspektywie płatnika publicznego.

**Tabela 21.**

**Zestawienie oszacowań kosztów różniących leczenia wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, komparatora oraz leku stanowiącego podstawę limitu w perspektywie płatnika publicznego (PLN)**

Terapia	Koszt z perspektywy płatnika publicznego
Folitropina delta z RSS	██████
Folitropina delta bez RSS	██████
Folitropina alfa	4 928,32
Podstawa limitu (Mensinorm®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 j.m.)	4 862,98

W poniższej tabeli zestawiono ponadto koszty różniące leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz komparatorów przedstawionych w *Analizie problemu decyzyjnego* z perspektywy wspólnej. Podobnie jak we wskazanym wyżej przypadku leku Mensinorm® dawkowanie dla komparatorów przyjęto na poziomie dawkowania folitropiny alfa (2070 j.m. na cykl leczenia)<sup>14</sup>, poza koryfolitropiną alfa, w przypadku której pojedyncza dawka 100 µg lub 150 µg podawana jest jeden raz w cyklu leczenia [5]).

<sup>13</sup> Schemat dawkowania wskazany w ChPL Mensinorm® [8] oraz ChPL Gonal-f [7] obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. leku na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę.

<sup>14</sup> Schemat dawkowania wskazany w ChPL Gonal-f [7] (folitropina alfa) został opisany także w ChPL leków zawierających urofolitropinę [6] i menotropinę [8]. W przypadku leków zawierających folitropinę beta zaleca się inny schemat dawkowania, jednak wyniki badania przedstawione w *ChPL Puregon®* [9] wskazują, że w jednym cyklu leczenia zużywanych jest średnio 28,5 ampułek zawierających 75 j.m. FOL BETA, co daje łącznie 2137,5 j.m., a zatem więcej niż założono dla folitropiny alfa (2070 j.m.) W związku z tym przyjęcie dawkowania na poziomie 2070 j.m. dla folitropiny beta należy uznać za podejście konserwatywne.



**Tabela 24.**  
**Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS**



## 10.4. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów całkowitych został określony poprzez wykorzystanie wyników generowanych przez model w sytuacji doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Wartości tych parametrów oraz odpowiadające im wartości oszacowań kosztów przedstawiono w analizie wrażliwości (rozdział 11.). Ze względu na brak różnic w skuteczności pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem nie określono zakresów zmienności dla efektów zdrowotnych.

---

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej, w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

---



---

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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 26.**  
**Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Średnia dawka Rekovel® w I cyklu (µg)	90,00	min	88,08	W analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę z badania ESTHER-1; w analizie wrażliwości testowano granice 95% przedziału ufności	Nyboe Andersen 2017 [23]
		max	91,92		
Średnia dawka Rekovel® w II cyklu (µg)	107,70	min	102,86	W analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę z badania ESTHER-2; w analizie wrażliwości testowano granice 95% przedziału ufności	EMA 2017 [16]
		max	112,54		
Średnia dawka Rekovel® w III cyklu (µg)	130,00	min	118,43		
		max	141,57		
Średnia dawka folitropiny alfa oparta o	ChPL Gonal-f®				ChPL Gonal-f® [7],
Odsetek ciąży po I cyklu	31,15%	min	30,70%	W analizie podstawowej uwzględniono średnią z odsetków z badania ESTHER-1 uzyskanych dla Rekovel® i Gonal-f®; w analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy odsetek	Nyboe Andersen 2017 [23]
		max	31,60%		
Odsetek ciąży po II cyklu	26,75%	min	25,70%	W analizie podstawowej uwzględniono średnią z odsetków z badania ESTHER-2 uzyskanych dla Rekovel® i Gonal-f®; w analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy odsetek	EMA 2017 [16]
		max	27,80%		
Koszt za µg folitropiny delta	średnia ważona	min	najtańsza prezentacja	W analizie podstawowej uwzględniono średni ważony koszt za mikrogram 3 prezentacji leku Rekovel®; w analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy koszt za mikrogram spośród 3 prezentacji leku Rekovel®	Dane od Zamawiającego [11]
		max	najdroższa prezentacja		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt za j.m. folitropiny alfa	średnia ważona	min	najtańsza prezentacja	W analizie podstawowej uwzględniono średni ważony koszt za j.m. refundowanych prezentacji folitropiny alfa; w analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy koszt za j.m. spośród refundowanych prezentacji folitropiny alfa	Wagi oszacowane na podstawie <i>danych NFZ</i> [20], ceny z <i>Obwieszczenia MZ</i> [24]
		max	najdroższa prezentacja		

---

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

---



Wariant	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek		Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała
			Wzrost	Ciężar ciała				
Wariant 1	165	65	30	30	165	65	30	30
Wariant 2	165	65	30	30	165	65	30	30
Wariant 3	165	65	30	30	165	65	30	30
Wariant 4	165	65	30	30	165	65	30	30
Wariant 5	165	65	30	30	165	65	30	30

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FOL DELTA vs FOL ALFA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek		Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała
			Wzrost	Ciężar ciała				
Wariant 1	165	65	30	30	165	65	30	30
Wariant 2	165	65	30	30	165	65	30	30
Wariant 3	165	65	30	30	165	65	30	30



Wariant	Wzrost			Ciężar ciała		Cena	Koszt	Zysk	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała				
Wariant 1	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000

**Tabela 29.**  
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FOL DELTA vs FOL ALFA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej

Wariant	Wzrost			Ciężar ciała		Cena	Koszt	Zysk	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała				
Wariant 1	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 2	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 3	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 4	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 5	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 6	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 7	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 8	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 9	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 10	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 11	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 12	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 13	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 14	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 15	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 16	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 17	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 18	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 19	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 20	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 21	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 22	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 23	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 24	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 25	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 26	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 27	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 28	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 29	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 30	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 31	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 32	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 33	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 34	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 35	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 36	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 37	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 38	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 39	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 40	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 41	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 42	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 43	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 44	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 45	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 46	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 47	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 48	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 49	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000
Wariant 50	170	170	170	70	70	1000	1000	1000	1000





**Tabela 30.**  
**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FOL DELTA vs FOL ALFA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej**

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała
		kg	cm	kg	cm				
Wariant 1	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 2	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 3	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 4	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 5	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 6	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 7	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 8	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 9	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 10	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 11	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 12	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 13	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 14	170	70	170	70	170	70	170	70	170
Wariant 15	170	70	170	70	170	70	170	70	170



[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

## 12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

### 12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach

---

modelu (całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31.).

---

**Tabela 31.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej<sup>15</sup>**

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

<sup>15</sup> Wyniki przedstawiono dla perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS

## 12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 16.1.) nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Rekovelletm (folitropina delta).

W ramach przeglądu niesystematycznego odnaleziono publikację *Sivignon 2016* [28], w której opisano wyniki analizy ekonomicznej wykonanej techniką minimalizacji kosztów (CMA) w Wielkiej Brytanii. Celem tej analizy było określenie opłacalności stosowania w Wielkiej Brytanii folitropiny delta w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART). W ramach analizy zbudowano model, w którym porównano koszty stosowania folitropiny delta z kosztami stosowania folitropiny alfa w badanym wskazaniu w pierwszym cyklu leczenia. Analiza została oparta o wyniki badania *ESTHER-1* i została wykonana z perspektywy płatnika publicznego. W modelu uwzględniono następujące koszty: koszt leków, koszt monitorowania leczenia, koszt procedur związanych z zapłodnieniem, koszty związane z leczeniem zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) oraz koszty interwencji zapobiegających OHSS. W wyniku przeprowadzenia analizy uzyskano koszt zastosowania folitropiny delta (w zależności od scenariusza) w granicach 5 797 GBP – 5 818 GBP<sup>16</sup> na jeden cykl leczenia oraz koszt zastosowania folitropiny alfa w granicach 5 809 GBP – 5 836 GBP na jeden cykl leczenia. Koszt zastosowania folitropiny delta był niższy od kosztu zastosowania folitropiny alfa (w zależności od scenariusza) w granicach 2 GBP – 26 GBP na jeden cykl leczenia.

Opracowany na potrzeby niniejszej analizy model wykazuje szereg podobieństw z modelem wykonanym dla populacji Wielkiej Brytanii:

- ⊕ zastosowana technika analityczna – analiza minimalizacji kosztów (CMA);
- ⊕ wybrany komparator – folitropina alfa;
- ⊕ wykorzystanie wyników badania *ESTHER-1*;

---

<sup>16</sup> GBP – funty brytyjskie

---

Głównymi obszarami rozbieżności pomiędzy opracowanym na potrzeby niniejszej analizy modelem a modelem brytyjskim są: liczba modelowanych cykli oraz uwzględnione kategorie kosztowe.

W ramach modelu będącego częścią niniejszej analizy uwzględniono jedynie koszty różniące porównywane technologie medyczne, które mają wpływ na inkrementalny wynik CMA i ujawniają się w trakcie trwania horyzontu czasowego analizy. Pozostałe kategorie kosztów, które uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora), nie mają wpływu na inkrementalny wynik analizy CMA, nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W modelu brytyjskim uwzględniono m.in. koszt monitorowania leczenia czy koszt procedur związanych z zapłodnieniem, które w polskiej praktyce uznano, że dotyczą wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą (FOL DELTA) i komparatorem (FOL ALFA) w tej samej wysokości. Leczenie chorych wymaga wykonania tych samych badań diagnostycznych oraz tych samych procedur związanych z zapłodnieniem w tej samej częstotliwości bez względu na rozważaną technologię medyczną.

Zgodnie z polskimi *Wytycznymi AOTMiT* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Biorąc pod uwagę przebieg leczenia niepłodności oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce (leki refundowane przez maksymalnie 3 cykle leczenia), należy uznać, że wszystkie różniące koszty leczenia ujawniają się w okresie zbliżonym do średnio 3 miesięcy (przy założeniu, że jeden cykl trwa około 1 miesiąca). W związku z powyższym w modelu opracowanym na potrzeby niniejszej analizy przyjęto 3-miesięczny horyzont czasowy. W modelu brytyjskim szacowano koszty porównywanych interwencji w pierwszym cyklu leczenia.

Podsumowując, różnice pomiędzy modelami wynikają z zastosowania się do polskiej praktyki tworzenia modeli HTA, są uzasadnione i nie stanowią ograniczenia analizy. Podobieństwa potwierdzają słuszność wyboru techniki analitycznej oraz komparatora w modelu opracowanym na potrzeby niniejszej analizy.

---

### 12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania czy zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

W ramach obliczeń prawdopodobieństw przejść do kolejnych cykli leczenia uwzględniono oszacowania częstości występowania trwającej ciąży w poszczególnych cyklach w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2*. Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę w pierwszym cyklu obliczono jako średnią arytmetyczną odnotowaną w grupie badanej i w grupie kontrolnej z badania *ESTHER-1* (31,15%), zaś prawdopodobieństwo zajścia w ciążę w drugim cyklu obliczono jako średnią arytmetyczną odnotowaną w grupie badanej i w grupie kontrolnej z badania *ESTHER-2* (26,75%). W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny tych wartości poprzez ich porównanie z danymi z praktyki klinicznej.

Według danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia Stowarzyszeniu na rzecz Leczenia Niepłodności i Wspierania Adopcji „Nasz Bocian”, w ramach realizacji rządowego programu leczenia niepłodności metodą *in vitro* na lata 2013-2016, do 21 stycznia 2016 roku w 32 klinikach w sumie przeprowadzono 31 735 transferów zarodków do macicy. W 10 035 przypadkach stwierdzono ciążę kliniczną, a zatem średnia skuteczność, w przeliczeniu liczby ciąż klinicznych do transferów zarodka, wyniosła ok. 32% [12]. Należy uznać, że wartość ta jest zbliżona do wartości zastosowanych w modelu.

W analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę folitropiny alfa zużywaną w jednym cyklu leczenia obliczoną na podstawie wyników badania *GF 8407*, które przedstawiono w *ChPL Gonal-f®* [7] – na podstawie tychże wyników przyjęto, że w jednym cyklu leczenia zużywanych jest średnio 2 070,0 j.m. folitropiny alfa w każdym z 3 cykli leczenia. Założono przy tym, że średnia dawka na poziomie 2 070,0 j.m. jest swego rodzaju średnią ważoną, która uwzględnia fakt, że największy odsetek chorych (a zatem największa waga) przypisywana jest dawce z cyklu I, bowiem do cyklu II kwalifikują się tylko te kobiety, które nie uzyskały ciąży w cyklu I, zaś do cyklu III tylko kobiety, które nie uzyskały ciąży w cyklu II. Uwzględniając ten fakt i prawdopodobieństwa przejść do kolejnych cykli leczenia (Rysunek 1.) obliczono, że średnie zużycie folitropiny alfa w COS (przy maksymalnie 3 cyklach leczenia) wynosi 4 539,15 j.m.

W ramach walidacji tej wartości odnaleziono badanie, w którym średnie dawkowanie folitropiny alfa przedstawiono w rozbiciu na kolejne cykle leczenia.



W publikacji *Strowitzki 2016a* [30] przedstawiono wyniki randomizowanego, kontrolowanego, wieloośrodkowego, międzynarodowego, z zaślepieniem oceniającego badania, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leku Ovaleap® z lekiem Gonal-f®, stosowanymi w kontrolowanej stymulacji jajników u dorosłych kobiet w ramach ART. W publikacji *Strowitzki 2016a* [30] wyniki przedstawiono dla I cyklu leczenia, zaś w *Strowitzki 2016b* [31] dla II i III cyklu stymulacji, u kobiet, u których nie uzyskano ciąży w badaniu głównym (*Strowitzki 2016a* [30]). W I cyklu leczenia średnia dawka leku Gonal-f® wyniosła 1 614 j.m., w II cyklu 2 086 j.m., zaś w III cyklu 2 402 j.m. Uwzględniając te wartości oraz prawdopodobieństwa przejść do kolejnych cykli leczenia (Rysunek 1.) obliczono, że średnie zużycie folitropiny alfa w COS (przy maksymalnie 3 cyklach leczenia) wynosi 4 261,60 j.m. Należy uznać, że wartość ta nie odbiega znacząco od wartości obliczonej na podstawie dawkowania przyjętego w analizie podstawowej, jest bardzo zbliżona do wartości obliczonej na podstawie wariantu minimalnego dawkowania rozpatrywanego w analizie wrażliwości.

### 13. Ograniczenia i założenia

Do ograniczeń analizy należy zaliczyć brak możliwości porównania się ze wszystkimi komparatorami wskazanymi w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [14]. Jednakże zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy o refundacji* [34] należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Mając na uwadze powyższe przepisy oraz fakt, że w *Analizie klinicznej* [13] nie odnaleziono badań randomizowanych, które umożliwiłyby wykonanie wiarygodnego porównania folitropiny delta względem folitropiny beta, koryfolitropiny alfa, menotropiny i urofolitropiny, a odnaleziono badanie umożliwiające wykonanie porównania (bezpośredniego) z folitropiną alfa, FOL ALFA stanowi jedyny komparator uwzględniony w analizie podstawowej. W ramach dodatkowych scenariuszy przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania wnioskowanej technologii z folitropiną beta oraz porównania z komparatorem, w ramach którego uwzględniono łącznie folitropinę alfa i folitropinę beta. W ramach wyników dodatkowych zestawiono ponadto koszty różniące leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz komparatorów przedstawionych w *Analizie problemu decyzyjnego*. Warto jednak zaznaczyć, że w ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono dodatkowo porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanych gonadotropin i gonadotropin otrzymanych z moczu, na podstawie wyników przeglądu *van Wely 2011*, analizującego 42 randomizowane badania kliniczne. Wyniki przeglądu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między

rekombinowanymi gonadotropinami i gonadotropinami otrzymanymi z moczu, w odniesieniu do częstości urodzenia żywego dziecka, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania poronienia i ciąży mnogiej oraz częstości występowania OHSS (ang. ovarian hyperstimulation syndrome – zespół hiperstymulacji jajników). W związku z powyższym wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta względem pozostałych komparatorów powinny dać zbliżone wyniki jak w przypadku porównania z folitropiną alfa, przy czym porównania te byłyby gorszej jakości niż w przypadku porównania z folitropiną alfa (konieczne byłoby wykonanie porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). Dlatego też w ramach *Analizy klinicznej* odstąpiono od wykonywania obarczonych określoną niepewnością porównań względem pozostałych komparatorów, spełniono natomiast minimalne wymagania opisane w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem. W związku z tym, że wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta względem pozostałych komparatorów powinny dać zbliżone wyniki jak w przypadku folitropiny alfa oraz że wszystkie komparatory rozważane w *Analizie problemu decyzyjnego* znajdują się w tej samej grupie limitowej (z kategorią odpłatności: ryczałt), w ramach analizy ekonomicznej wynik porównania folitropiny delta z pozostałymi komparatorami powinien być zbliżony do wyniku porównania z folitropiną alfa w perspektywie płatnika publicznego (mechanizm limitu finansowania).

Kolejne ograniczenie niniejszej analizy wiąże się ze sposobem obliczania średnich dawek gonadotropin w poszczególnych cyklach, które wykazują decydujący wpływ na końcowy wynik analizy. W związku z tym, że dawkowanie FOL DELTA jest ustalane indywidualnie dla każdej chorej na podstawie stężenia AMH w surowicy krwi chorych i masy ciała, a dobowe dawki zarówno FOL DELTA, jak i FOL ALFA, można modyfikować stosownie do reakcji jajników danej pacjentki, istnieje niepewność związana ze sposobem szacowania średniej całkowitej dawki w cyklu leczenia. Z uwagi na fakt, że na podstawie dobowego dawkowania przedstawionego w *ChPL Rekovelle®* [10] i *ChPL Gonal-f®* [7] nie sposób oszacować średniego zużycia FOL DELTA oraz FOL ALFA w cyklu leczenia, wartości te postanowiono uzyskać z badań klinicznych. Średnią dawkę folitropiny delta przyjęto na podstawie wyników badań: *ESTHER-1* (dla I cyklu leczenia) oraz *ESTHER-2* (dla II i III cyklu leczenia). Uwzględniając ograniczenia związane z tymi oszacowaniami, w analizie wrażliwości badano wpływ przyjęcia wartości granicznych 95% przedziałów ufności tychże średnich na wynik inkrementalny. Dawkowanie folitropiny alfa w cyklu przyjęto na podstawie wyników badania

---

GF 8407, które przedstawiono w *ChPL Gonal-r*<sup>®</sup> [7]. W

Z uwagi na decydujący wpływ kosztu gonadotropin na wynik inkrementalny niniejszej analizy, przyjęto założenia związane ze sposobem szacowania kosztu za jednostkę porównywanych folitropin. W związku z tym, że FOL DELTA nie jest obecnie dostępna na rynku i nie jest refundowana (nieznane są przyszłe udziały rynkowe poszczególnych prezentacji leku Rekovelletm), w analizie podstawowej uwzględniono średnią ważoną kosztu za mikrogram obliczoną na podstawie cen 3 wnioskowanych prezentacji leku Rekovelletm.

W analizie podstawowej uwzględniono także średni ważony koszt za j.m. obecnie refundowanych prezentacji folitropiny alfa. Na podstawie cen refundowanych opakowań FOL ALFA, ich zawartości (z *Obwieszczenia MZ* [24]), a także danych refundacyjnych [20], wyznaczono średni ważony koszt za j.m. FOL ALFA uwzględniony w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy koszt za mikrogram spośród 3 prezentacji leku Rekovelletm (dla kosztu FOL DELTA) oraz najniższy i najwyższy koszt za j.m. spośród wszystkich refundowanych prezentacji folitropiny alfa.

Biorąc pod uwagę przebieg leczenia niepłodności oraz aktualną sytuację refundacyjną (leki refundowane przez maksymalnie 3 cykle leczenia), założono, że wszystkie koszty leczenia ujawniają się w okresie zbliżonym do średnio 3 miesięcy, w związku z czym, w analizie przyjęto 3-miesięczny horyzont czasowy.

Z uwagi na krótki i nieprzekraczający jednego roku horyzont czasowy (3 miesiące) w analizie nie uwzględniono dyskontowania kosztów oraz wyników zdrowotnych, a także korekty połowy cyklu.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

---

---

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDACTED]

Zindywidualizowane dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm pozwala na wdrożenie spersonalizowanej opieki nad chorą i utrzymanie skuteczności leczenia.

Finansowanie folitropiny delta we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. Produkt leczniczy Rekovelletm jest pierwszym lekiem w leczeniu zaburzeń płodności, w którym stosowany jest zindywidualizowany schemat dawkowania.

[REDACTED]

## 15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) 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 16.1. W przeglądzie nie odnaleziono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

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.

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

- ⊕ [Redacted text line]
- ⊕ [Redacted text line]
- ⊕ [Redacted text line]

---

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

---

## 16. Załączniki

### 16.1. 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.

#### 16.1.1. 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:** dorosłe kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków;
- ⊕ **interwencja:** folitropina delta (FOL DELTA);
- ⊕ **komparatory:** folitropina alfa (FOL ALFA);
- ⊕ **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.
-



### 16.1.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 32.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 024 621	90 734
2	Rekovelle OR "folitropin delta" OR "FE 999049"	9	25
3	1 AND 2	0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 07.03.2018

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *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 33.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	Rekovelle	0
2	folitropin delta	0
3	FE 999049	0

Data ostatniego wyszukiwania: 07.03.2018

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 względem komparatora.

---

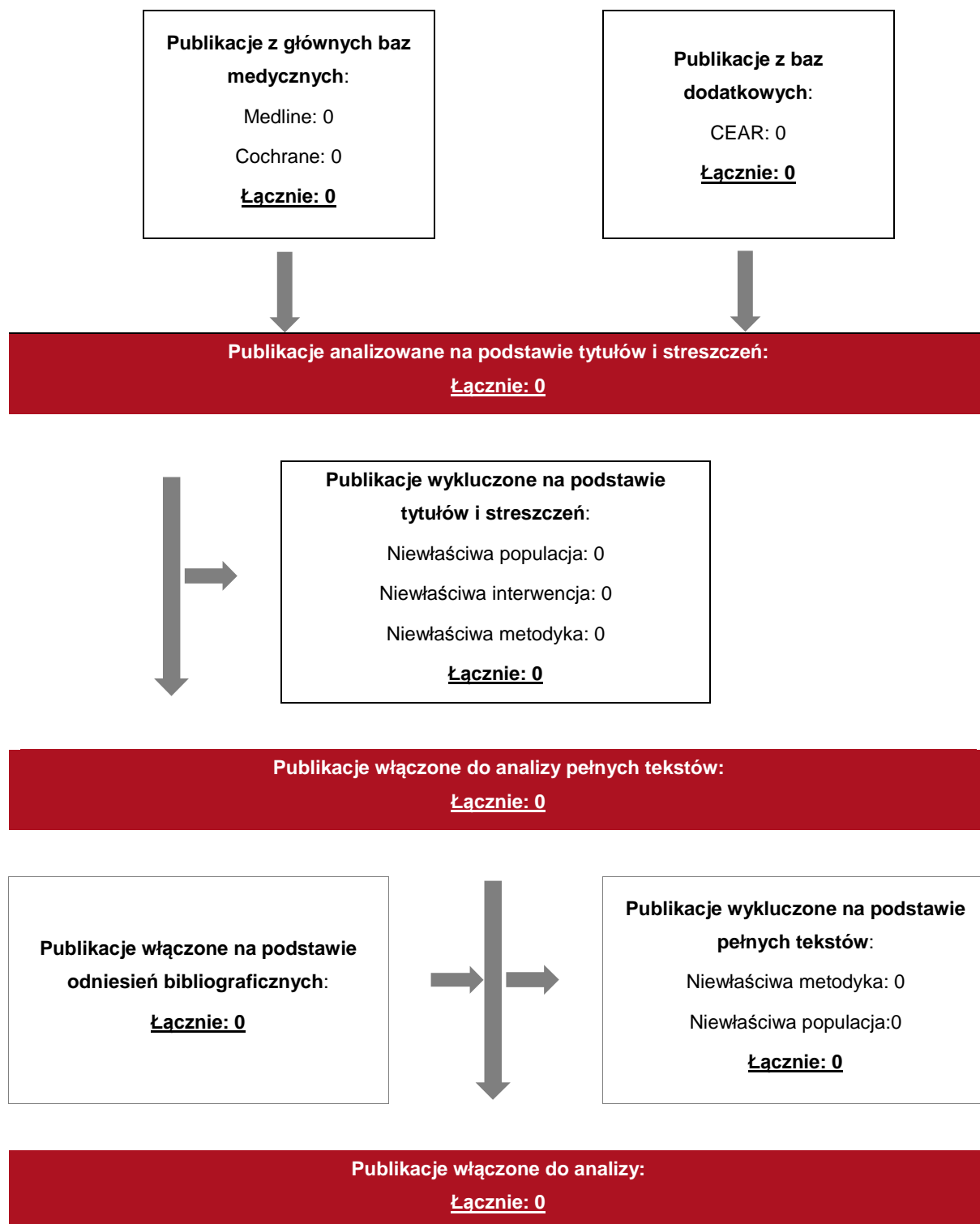
### **16.1.3. Selekcja badań**

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 (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [25], 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**



---

#### **16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania folitropiny delta w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami u dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27] w sytuacji gdy nie istnieją opublikowane analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku, należy wykonać przegląd w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. Z uwagi na fakt, że zgodnie z *ChPL Rekovel®* [10] lek ten jest stosowany wyłącznie w populacji wskazywanej we wniosku, populacja szersza nie istnieje, a zatem odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego przeglądu.

---

## 16.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek Rekovelletm można zakwalifikować do obecnie istniejącej grupy limitowej 69.1, *Hormony płciowe - gonadotropiny* [34]. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na: podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy podobnej skuteczności. Lek Rekovelletm ma również taką samą drogę podania (w postaci wstrzyknięcia) jak pozostałe leki z grupy limitowej 69.1.

Dodatkowo należy podkreślić, że na podstawie dowodów naukowych przytoczonych w ramach *Analizy klinicznej* [13] stwierdzono, że lek Rekovelletm wykazuje taką samą skuteczność w porównaniu z lekiem Gonalfm (folitropina alfa), który znajduje się w tej samej grupie limitowej (69.1, *Hormony płciowe – gonadotropiny*) co inne refundowane gonadotropiny stosowane w COS (folitropina beta, koryfolitropina alfa, menotropina, urofolitropina). Leki te znajdują się w tej samej grupie limitowej, ponieważ 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 Gonalfm oraz Fostimonm [2, 3] oraz wynikami badań włączonych do *Analizy klinicznej* – na ich podstawie nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami.

Na podstawie *Obwieszczenia MZ* aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego [24] ustalono, że w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków, w grupie limitowej 69.1. *Hormony płciowe – gonadotropiny* refundowane są obecnie leki: Bemfolam (folitropina alfa), Gonalfm (folitropina alfa), Ovaleapm (folitropina alfa), Puregonm (folitropina beta), Fostimonm (urofolitropina), Menopurm (menotropina), Mensinormm (menotropina) i Elonvam (koryfolitropina alfa). Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowi lek *Mensinormm, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 j.m.*

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

**Tabela 34.**
**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 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
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 16.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	NIE, uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 16.1.5
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"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 10.1. (tylko zestawienie oszacowań kosztów, bez oszacowań wyników zdrowotnych – analiza CMA)
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d (analiza CMA)
5.2.	dotaddkowego 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 (analiza CMA)
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 (analiza CMA)
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 10.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem	TAK, rozdział 10.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	
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	TAK, rozdział 10.2.
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;	TAK, rozdział 10.2.
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.	TAK, rozdział 10.2.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
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 wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
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 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
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 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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>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)</p>	NIE (horyzont analizy nie przekracza 1 roku)
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



## 17. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	26
Tabela 2. Dawkowanie FOL DELTA uwzględnione w analizie .....	28
Tabela 3. Dawkowanie FOL ALFA uwzględnione w analizie .....	29
Tabela 4. Charakterystyka kosztowa FOL DELTA uwzględniona w analizie (PLN).....	31
Tabela 5. Średni ważony koszt FOL DELTA bez RSS przyjęty w analizie (PLN) .....	33
Tabela 6. Średni ważony koszt FOL DELTA z RSS przyjęty w analizie (PLN) .....	33
Tabela 7. Charakterystyka kosztowa FOL ALFA uwzględniona w analizie (PLN) .....	36
Tabela 8. Średni ważony koszt FOL ALFA przyjęty w analizie (PLN) .....	38
Tabela 9. Koszt leków w poszczególnych cyklach brany pod uwagę w analizie (PLN) .....	40
Tabela 10. Koszt pojedynczego badania oceny poziomu FSH .....	40
Tabela 11. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) .....	41
Tabela 12. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	42
Tabela 13. Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku Rekovel® – wersja z RSS .....	43
Tabela 14. Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku Rekovel® – wersja bez RSS .....	43
Tabela 15. Koszty różniące porównywane technologie – scenariusz porównania z folitropiną beta (PLN) .....	46
Tabela 16. Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania folitropiny delta oraz folitropiny beta i cen progowych leku Rekovel® – wersja z RSS .....	47

---

Tabela 17. Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania folitropiny delta oraz folitropiny beta i cen progowych leku Rekovel® – wersja bez RSS .....	47
Tabela 18. Koszty różniące porównywane technologie – scenariusz porównania z folitropiną alfa i folitropiną beta (PLN) .....	48
Tabela 19. Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania folitropiny delta oraz folitropiny alfa i folitropiny beta, a także cen progowych leku Rekovel® – wersja z RSS .....	49
Tabela 20. Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania folitropiny delta oraz folitropiny alfa i folitropiny beta, a także cen progowych leku Rekovel® – wersja bez RSS.....	50
Tabela 21. Zestawienie oszacowań kosztów różniących leczenia wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, komparatora oraz leku stanowiącego podstawę limitu w perspektywie płatnika publicznego (PLN) ...	51
Tabela 22. Zestawienie oszacowań kosztów różniących leczenia wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów przedstawionych w Analizie problemu decyzyjnego w perspektywie wspólnej (PLN) .....	52
Tabela 23. Wyniki analizy CUR – wersja z RSS .....	52
Tabela 24. Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS .....	53
Tabela 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną .....	55
Tabela 26. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	57
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FOL DELTA vs FOL ALFA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	60

---

---

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FOL DELTA vs FOL ALFA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	61
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FOL DELTA vs FOL ALFA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej .....	63
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FOL DELTA vs FOL ALFA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej .....	65
Tabela 31. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	69
Tabela 32. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	81
Tabela 33. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	81
Tabela 34. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	86

---

---

## **18. Spis rysunków**

Rysunek 1. Struktura drzewa decyzyjnego uwzględniona w analizie ekonomicznej .....	22
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 .....	83

## 19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
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. Buur Rasmussen B Mannaerts B Klein BM I in., *Low immunogenicity potential of follitropin delta, a recombinant FSH preparation produced from a human cell line: Results from phase 3 trials (ESTHER-1 and ESTHER-2)*, Human Reproduction (Oxford, England) 2016, VL: 31 Supp1, PG: i376 Abstract no: P-574
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Elonva®*
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon®*
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-f®*
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Mensinorm®*
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon®*
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Rekovel®,*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003994/WC500220235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003994/WC500220235.pdf) (data dostępu: 01.03.2018 r.)

- 
11. Dane dostarczone przez Zamawiającego
  12. *Dane o skuteczności ośrodków uczestniczących w rządowym programie in vitro*, <http://ciaza.mp.pl/aktualnosci/138527,ministerstwo-zdrowia-udostepnilo-dane-o-skuteczności-programu-in-vitro> (data dostępu: 05.03.2018 r.)
  13. ██████████ *Rekovel® (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków – analiza kliniczna*, MAHTA 2018.
  14. ██████████ *Rekovel® (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków – analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2018.
  15. EU Clinical Trials Register, *Clinical trial results: A controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial evaluating the immunogenicity of FE 999049 in repeated cycles of controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme*, EU-CTR publication date: 04 May 2017, 1-29
  16. European Medicines Agency, *Assessment report Rekovel®*, 13 October 2016, 1-95
  17. Fernandez Sanchez M., Visnova H., Yuzpe A. i in., *Improved ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) risk management by individualised dosing of follitropin delta based on serum anti-Mullerian hormone (AMH) and body weight.*, Human Reproduction. Conference: 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017, Switzerland. 32 (Supplement 1) (pp i496)
  18. Havelock J., Bosch E., Sanchez Martin F. i in., *Cumulative ongoing pregnancy and live birth rates following repeated controlled ovarian stimulation (COS) cycles using individualised follitropin delta dosing compared to conventional follitropin alfa dosing.*, Human Reproduction. Conference: 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017, Switzerland. 32 (Supplement 1) (pp i78-i79)
  19. LaMarca A., Nelson S., Gothberg M. i in., *The impact of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels on clinical outcome of individualised follitropin delta dosing and conventional follitropin alfa dosing in controlled ovarian stimulation.*, Human Reproduction., Conference: 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017, Switzerland. 32 (Supplement 1) (pp i75-i76)
-

- 
20. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2017 - listopad 2017), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 01.03.2018 r.)
  21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
  22. National Institute for Health and Care Excellence, *Fertility problems: assessment and treatment Clinical guideline Published: 20 February 2013* (aktualizacja sierpień 2016 r.) 1-562 (wersja zaktualizowana: 1-52)
  23. Nyboe Andersen A., Nelson S.M., Fauser B.C. i in., *ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial*, *Fertil Steril.* 2017 Feb;107 (2): 387-396
  24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (data dostępu 28.02.2018 r.)
  25. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 09.02.2018 r.)
  26. Rowen D., Brazier J., Tsuchiya A., Alava M.H., *Valuing states from multiple measures on the same visual analogue scale: a feasibility study*, *Health Econ.* 2012 Jun;21(6):715-29.
  27. 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
  28. Sivignon M., Palencia R., Roze S., *Cost Minimisation Analysis Of Follitropin Delta Versus Follitropin Alfa In Assisted Reproductive Technologies (IVF/ICSI) In The United Kingdom*, *Value in Health*, November 2016, Volume 19 , Issue 7 , A403.
-

- 
29. Stratton K.R., Durch J.S., Lawrence R.S., *Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decisionmaking*, Washington (DC): National Academies Press (US); 2000, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK233313/> (data dostępu: 05.03.2018 r.)
  30. Strowitzki T., Kuczynski W., Mueller A., Bias P., *Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART)*, *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Jan 6;14:1.
  31. Strowitzki T., Kuczynski W., Mueller A., Bias P., *Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study*, *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14:31
  32. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  33. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  34. 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.)
  35. Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-