



IGNORANTIA NOCET

Rekovellet[®] (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

Analiza wpływu na budżet
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

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

Warszawa, 24.07.2018 r.

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]

Analiza wpływu na budżet 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
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe ⊗ Aspekty etyczne i społeczne

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	16
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	16
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	17
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	20
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	20
2.6. Analiza kosztów	21
2.6.1. Koszt leków	22
2.6.2. Koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego	38
2.6.3. Podsumowanie kosztów	38
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	41
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	41
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	42
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	43
2.8.3. Dodatkowe wyniki analizy wpływu na budżet.....	46

3. Analiza wrażliwości	52
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	65
5. Aspekty etyczne i społeczne	65
6. Założenia i ograniczenia	66
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	68
8. Załączniki	70
8.1. Dane refundacyjne NFZ	70
8.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	73
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	74
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	76
9. Spis tabel	78
10. Spis rysunków	80
11. Bibliografia.....	81

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
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COS	ang. <i>controlled ovarian stimulation</i> – kontrolowana stymulacja jajników
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FOL ALFA	folitropina alfa
FOL BETA	folitropina beta
FOL DELTA	folitropina delta
FSH	ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy, folitropina
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – hormon uwalniający gonadotropinę
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
j.m.	jednostka międzynarodowa
KOR ALFA	koryfolitropina alfa
LH	ang. <i>luteinizing hormone</i> – hormon luteinizujący
MEN	menotropina
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
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
URO	urofolitropina
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

[REDACTED]

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy rozpoczynający się w styczniu 2019 r. Okres od stycznia 2019 roku do grudnia 2019 roku w dalszej części opracowania określano jako 1. rok refundacji, okres od stycznia 2020 roku do grudnia 2020 roku jako 2. rok refundacji. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[Redacted content]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu folitropiny delta (Rekovel®) do finansowania ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. W Polsce dostępne są obecnie gonadotropiny otrzymywane z linii komórkowej jajnika chomika chińskiego, np. folitropina alfa i folitropina beta

oraz ich preparaty biopodobne, a także gonadotropiny uzyskane z ludzkiego moczu menopauzalnego. Substancja aktywna w produkcie leczniczym Rekovel®, tj. folitropina delta, jest natomiast ludzkim rekombinowanym hormonem folikulotropowym należącym do farmakoterapeutycznej klasy gonadotropin i otrzymywana jest z ludzkiej linii komórkowej. Ponadto produkt leczniczy Rekovel® jest pierwszym lekiem w leczeniu zaburzeń płodności, w którym stosowany jest zindywidualizowany schemat dawkowania. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rekovel® rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas stosowali leczenie przy pomocy dostępnych gonadotropin, będą mogli skorzystać również z terapii z wykorzystaniem folitropiny delta.

Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii z wykorzystaniem folitropiny delta skorzysta [REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Rekovel® zapewni kobietom poddanym kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków dostęp do nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu zaburzeń płodności. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rekovel® (folitropina delta) stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rekovel® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *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 (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną Ustawą o refundacji) [1, 21, 25].*
 2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: danych od Zamawiającego [9] (w tym danych IMS) oraz wyników badań klinicznych *ESTHER-1* [16] i *ESTHER-2* [13].
 3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2019 roku.
-

4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (folitropina alfa).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości niższe od zera oznacza to dodatkowe oszczędności związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 21].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2019 roku do grudnia 2020 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że na

ryнку dostępne są już alternatywne, refundowane technologie medyczne stosowane w leczeniu chorych w populacji docelowej. Na rynku następować będzie zatem głównie podział udziałów pomiędzy technologię wnioskowaną i komparatory. W tej sytuacji stabilizacja rynku nastąpić powinna w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji o refundacji. Przemawia za tym również fakt, że terapia zwykle nie przekracza rocznego horyzontu czasowego, w związku z czym stabilizacja udziałów rynkowych powinna nastąpić w ciągu względnie krótkiego okresu.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji* [24], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [21].

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (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*) [17].

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana będzie refundowana w analizowanym wskazaniu oraz dostępna w aptece na receptę i wydawana

¹ 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 [24]

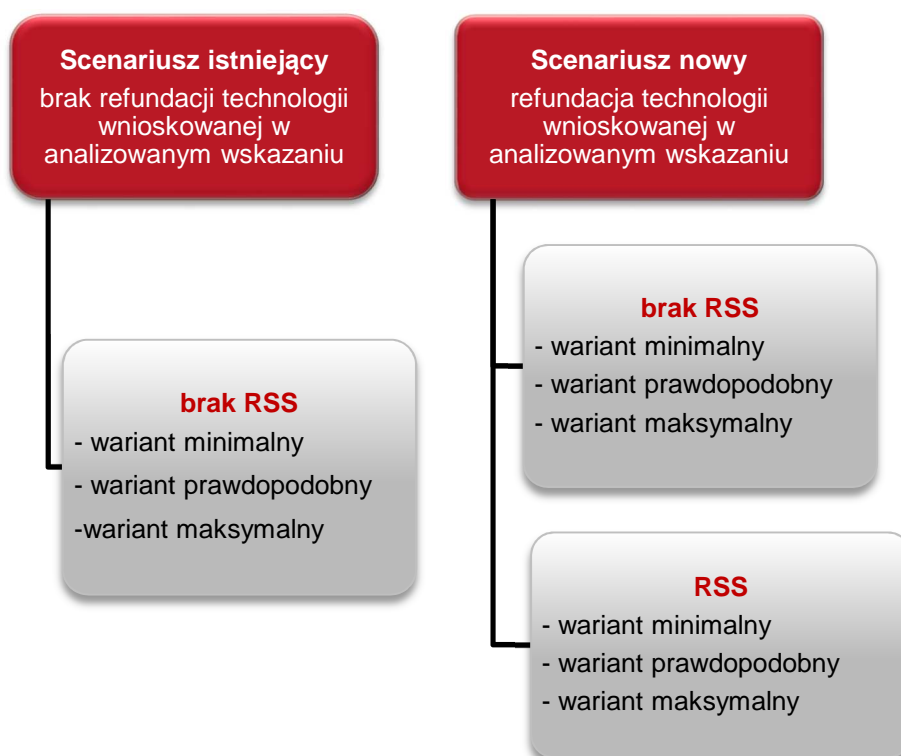
świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. W analizie uwzględniono finansowanie leku Rekovel® w ramach istniejącej już grupy limitowej 69.1, *Hormony płciowe - gonadotropiny*, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.2.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rekovel®* folitropina delta wskazana jest w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków [8].

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana, określono na podstawie: danych od Zamawiającego [9] oraz wyników badań klinicznych *ESTHER-1* [16] i *ESTHER-2* [13].

W Polsce brak jest dokładnych badań populacyjnych określających zasięg niepłodności [20]. Zgodnie ze stanowiskiem PTG (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne) w Polsce żyje około 9 mln kobiet w wieku rozrodczym, a 15-20% tworzonych przez nie związków ma problemy z płodnością. Biorąc pod uwagę powyższe wskaźniki można sądzić, że problemy z zajściem w ciążę ma około 1,35 – 1,5 miliona par [22].

Z ogólnej liczby par wykazujących problemy z zajściem ciążę tylko część decyduje się na rozpoczęcie postępowania terapeutycznego, a spośród tej grupy tylko część powinna być poddana kontrolowanej stymulacji jajników (COS, ang. *controlled ovarian stimulation* – kontrolowana stymulacja jajników).

[REDACTED]

[REDACTED]



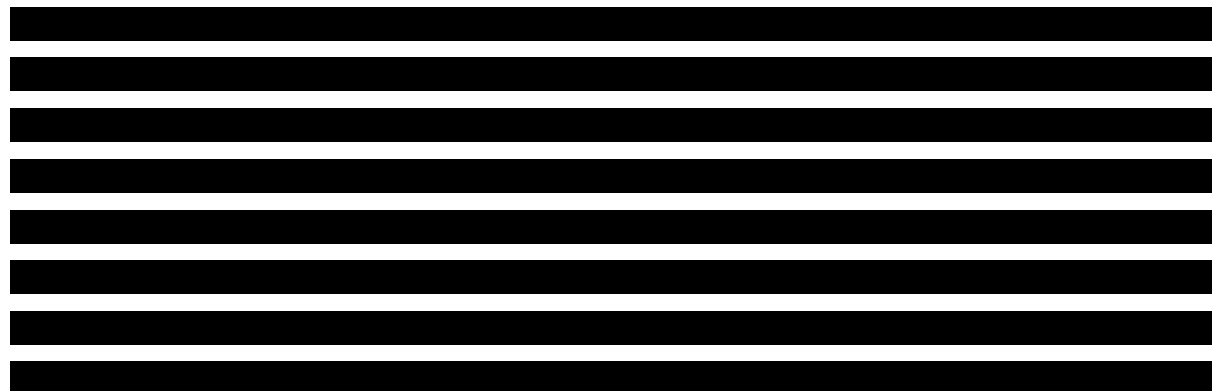
Tabela 1.
Oszacowanie liczby cykli leczenia w ramach kontrolowanej stymulacji jajników w latach 2017 – 2020

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

Zgodnie ze strukturą modelu przedstawionego w *Analizie ekonomicznej* [14] przyjęto, że chore mogą przystąpić do maksymalnie trzech cykli leczenia w ramach COS, kiedy to leki stosowane w leczeniu niepłodności są refundowane przez płatnika publicznego. 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.

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.



[Redacted text block]

Tabela 2.
Oszacowanie populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana

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

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

[Redacted text block]

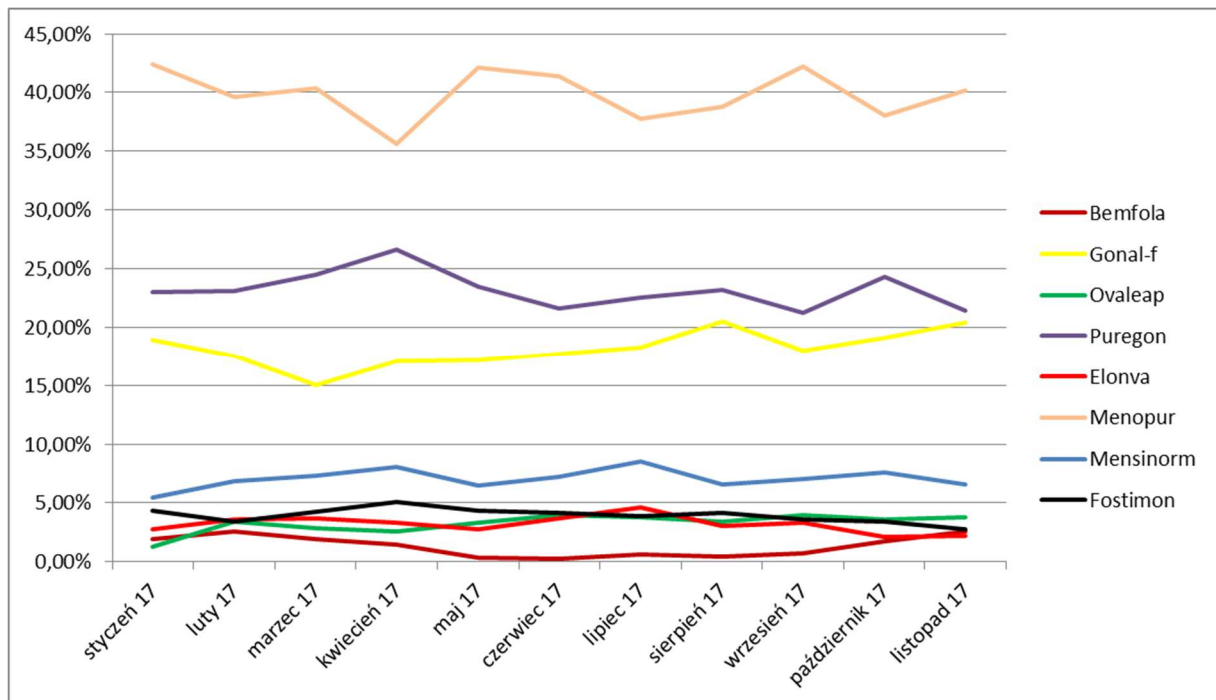
Tabela 3.
Oszacowanie populacji docelowej

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

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

[Redacted text block]

Rysunek 2.
Udziały poszczególnych leków stosowanych w kontrolowanej stymulacji jajników



Na powyższym wykresie można zauważyć wyraźny trend w kształtowaniu się udziałów poszczególnych leków stosowanych w kontrolowanej stymulacji jajników wskazujący na stabilizację udziałów na rynku gonadotropin w analizowanym okresie. W związku z tym założono, że w scenariuszu istniejącym w horyzoncie czasowym analizy udziały poszczególnych leków będą równe średnim udziałom odnotowanym w okresie danych refundacyjnych, tj. w okresie od stycznia 2017 r. do listopada 2017 r.

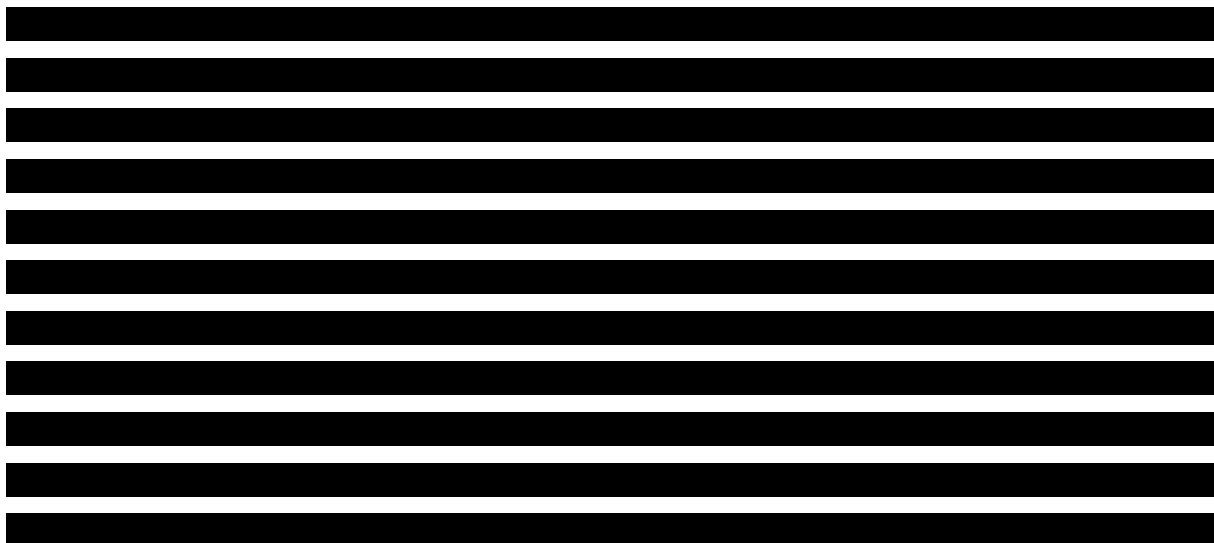


Tabela 5.
Udziały folitropiny alfa i folitropiny delta w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym²

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

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.), oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną. Wyniki te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej

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

Wielkość dostaw folitropiny delta (Rekovel®) konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4.).

² W związku z tym, iż założono, że lek Rekovel® będzie odbierał udziały wyłącznie od leków zawierających folitropinę alfa, wydatki budżetowe w horyzoncie czasowym analizy zostały oszacowane wyłącznie dla grupy chorych stosujących folitropinę alfa bądź folitropinę delta, czyli dla 22,84% populacji docelowej.

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku braku wydania decyzji dotyczącej refundacji leku Rekovellet[®], wykonano na podstawie oszacowania populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana. W tym celu przemnożono wartości przedstawione w tabeli (Tabela 2.) przez prognozowane przez Zamawiającego udziały leku Rekovellet[®] na rynku gonadotropin w przypadku nieobjęcia folitropiny delta refundacją [REDACTED].
[REDACTED] Uzyskano oszacowania jak w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

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

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 8.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	[REDACTED]	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	[REDACTED]	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	[REDACTED]	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)	Podstawa prawna
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	art. 6 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	art. 6 ust. 1 pkt 4

2.6. 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* [10] 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.

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

Tabela 9.
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 [10].
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii, w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem [10]
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 [4, 5, 6, 8]
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> [11])

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* [16], dokumentu *EMA 2017* [13] oraz z *ChPL Gonal-r®* [5].

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*) [17], Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [26] (w analizie wrażliwości także danych uzyskanych w wyniku przeprowadzenia badania ankietowego [11]). Cenę jednostkową FOL DELTA uzyskano od Zamawiającego [9].

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

FOLITROPINA DELTA

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rekovelletm* [8] określono, że FOL DELTA przyjmowana jest we wstrzyknięciu podskórnym. *ChPL Rekovelletm* 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 dobową określaną jest na podstawie stężenia AMH w surowicy krwi i masy ciała chorych. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobową wynosi 12 mikrogramów (μg) niezależnie od masy ciała. Dla chorych z AMH ≥ 15 pmol/l dawka dobową 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 dobową w pierwszym cyklu leczenia wynosi 12 mikrogramów.

Podawanie produktu leczniczego Rekovelletm należy rozpocząć w 2. lub 3. dniu po rozpoczęciu krwawienia miesięczkowego i kontynuować do momentu uzyskania odpowiedniego rozwoju pęcherzyków (≥ 3 pęcherzyki ≥ 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 Rekovelletm 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 Rekovelletm 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 Rekovelle*® [8] 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 10.
Dawkowanie FOL DELTA uwzględnione w analizie

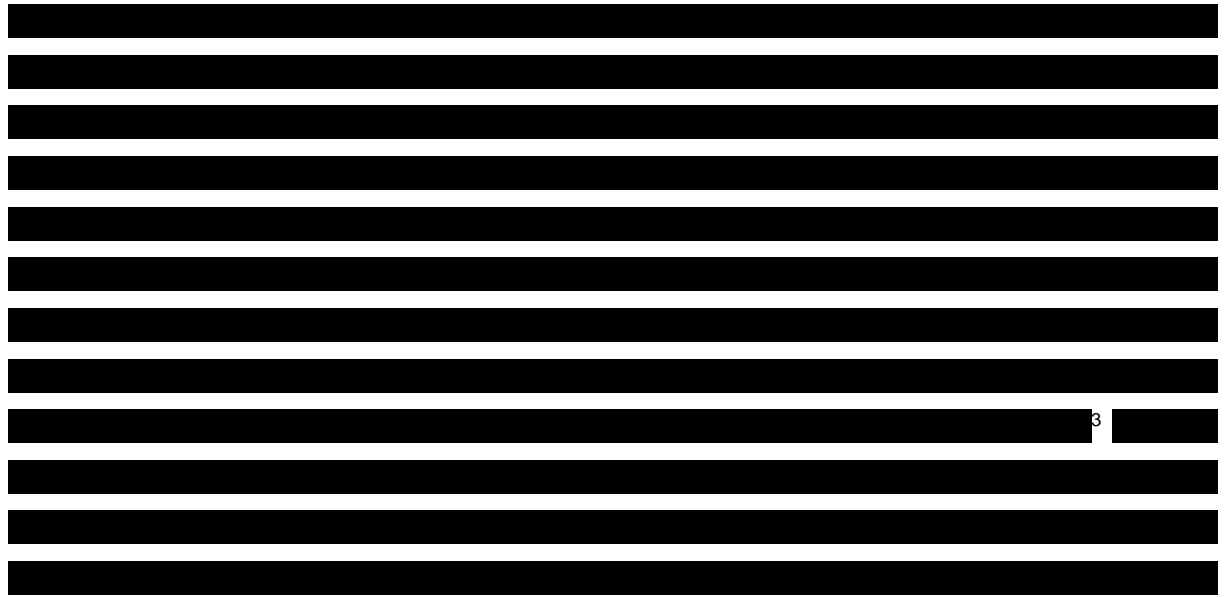
	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Średnia dawka Rekovelle® w I cyklu (µg)	90,00	88,08	91,92
Średnia dawka Rekovelle® w II cyklu (µg)	107,70	102,86	112,54
Średnia dawka Rekovelle® w III cyklu (µg)	130,00	118,44	141,56

FOLITROPINA ALFA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gonal-f*® [5] 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*® [5] przedstawiono wyniki badania *GF 8407* (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu *Gonal-f*® 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 11.
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		

2.6.1.2. 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

³ Średnia ważona wielkością populacji w ramach poszczególnych badań.

finansowanie leku w ramach istniejącej już grupy limitowej 69.1, *Hormony płciowe - gonadotropiny*, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2.

[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) [25].

[REDACTED]

[REDACTED] Uwzględnienie umowy podziału ryzyka powoduje, że koszt leczenia w scenariuszu nowym (w przypadku refundacji leczenia z wykorzystaniem folitropiny delta w populacji docelowej) jest niższy niż koszt leczenia w scenariuszu istniejącym (w przypadku braku refundacji leczenia z wykorzystaniem folitropiny delta) w horyzoncie czasowym analizy (Tabela 24. i Tabela 26.).

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

Tabela 12.
Charakterystyka kosztowa FOL DELTA uwzględniona w analizie (PLN)

		4								

⁴ 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 Rekovel®. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność folitropiny delta względem folitropiny alfa, DDD dla poszczególnych opakowań leku Rekovel® 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 Rekovel® 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 13.
Średni ważony koszt FOL DELTA bez RSS przyjęty w analizie (PLN)⁵

Tabela 14.
Średni ważony koszt FOL DELTA z RSS przyjęty w analizie (PLN)⁶

[Redacted content]

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

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* [17]. 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* [17] 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 [15]. 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 [15]).

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 15.
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* [17]) wyznaczono koszt za j.m. poszczególnych opakowań leków. W kolejnym kroku wyznaczono średni ważony koszt za j.m. leków zawierających folitropinę alfa, tj. leków: Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®, oszacowany przy uwzględnieniu danych refundacyjnych [15].

Tabela 16.
Średni ważony koszt leków zawierających folitropinę alfa przyjęty w analizie (PLN)

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	DDD w opakowaniu	Liczba wydanych opakowań leku w 2017r. ⁷	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.	2	1 239	2 478	Bemfola®	57%	1,06	1,19
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 150 j.m./0,25 ml	2	0	0		0%		
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 225 j.m.	3	571	1 713		39%		
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 225 j.m./0,375 ml	3	0	0		0%		
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j.m.	4	39	156		4%		
	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	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)	4	3 403	13 612	Gonal-f®	24%	1,07	1,53
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg)	1	1 611	1 611		3%		
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml)	12	3 543	42 516		74%		

⁷ W okresie styczeń – listopad 2017 r. na podstawie danych refundacyjnych NFZ [15].

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

Tabela 17.

Koszt leków w poszczególnych cyklach brany pod uwagę w analizie – perspektywa płatnika publicznego (PLN)

Kategorie kosztowe	Rekovel® z RSS	Rekovel® bez RSS	Gonal-f®	Bemfola®	Ovaleap®
Cykl I					
Koszt leków	██████	██████	2 215,62	2 191,21	2 218,05
Cykl II					
Koszt leków	██████	██████	2 215,62	2 191,21	2 218,05
Cykl III					
Koszt leków	██████	██████	2 215,62	2 191,21	2 218,05

Tabela 18.

Koszt leków w poszczególnych cyklach brany pod uwagę w analizie – perspektywa wspólna (PLN)

Kategorie kosztowe	Rekovel® z RSS	Rekovel® bez RSS	Gonal-f®	Bemfola®	Ovaleap®
Cykl I					
Koszt leków	██████	██████	3 157,33	2 471,22	2 439,21
Cykl II					
Koszt leków	██████	██████	3 157,33	2 471,22	2 439,21
Cykl III					
Koszt leków	██████	██████	3 157,33	2 471,22	2 439,21

2.6.2. Koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego

W *Obwieszczeniu MZ* [17] 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 obecnie refundowanych gonadotropin 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* [26], 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 19.
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

2.6.3. Podsumowanie kosztów

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano strukturę i założenia z modelu wykonanego w ramach *Analizy ekonomicznej* [14]. W ramach tego modelu przyjęto, że chore mogą przystąpić do maksymalnie trzech cykli leczenia, kiedy leki stosowane w leczeniu niepłodności są refundowane przez płatnika publicznego. Dokładny opis modelu przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [14] w rozdziale 7.1.

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.

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.

Ostateczny wynik analizy wpływu na budżet (rozdział 2.8.) jest rezultatem działań wynikających z wyżej przedstawionej struktury modelu. Dokładne obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w poszczególnych cyklach zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Koszty różniące (PLN) w poszczególnych cyklach – perspektywa płatnika publicznego

Kategorie kosztowe	Rekovelle® z RSS	Rekovelle® bez RSS	Gonal-f®	Bemfola®	Ovaleap®
Cykl I					
Koszt leków	██████	██████	2 215,62	2 191,21	2 218,05
Koszt pomiaru poziomu FSH	██	██	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	██████	██████	2 248,62	2 224,21	2 251,05
Cykl II					
Koszt leków	██████	██████	2 215,62	2 191,21	2 218,05
Koszt pomiaru poziomu FSH	██	██	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	██████	██████	2 248,62	2 224,21	2 251,05
Cykl III					
Koszt leków	██████	██████	2 215,62	2 191,21	2 218,05
Koszt pomiaru poziomu FSH	██	██	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	██████	██████	2 248,62	2 224,21	2 251,05

Tabela 21.

Koszty różniące (PLN) w poszczególnych cyklach – perspektywa wspólna

Kategorie kosztowe	Rekovel® z RSS	Rekovel® bez RSS	Gonal-f®	Bemfola®	Ovaleap®
Cykl I					
Koszt leków	██████	██████	3 157,33	2 471,22	2 439,21
Koszt pomiaru poziomu FSH	██	██	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	██████	██████	3 190,33	2 504,22	2 472,21
Cykl II					
Koszt leków	██████	██████	3 157,33	2 471,22	2 439,21
Koszt pomiaru poziomu FSH	██	██	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	██████	██████	3 190,33	2 504,22	2 472,21
Cykl III					
Koszt leków	██████	██████	3 157,33	2 471,22	2 439,21
Koszt pomiaru poziomu FSH	██	██	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	██████	██████	3 190,33	2 504,22	2 472,21

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych do modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna [25]
Marża hurtowa	0,05	Ustawa refundacyjna [25]
Horyzont czasowy (lata)	2	Rozdział 2.2.
Średnia dawka Rekovelle® w I cyklu (µg)	90,0	Nyboe Andersen 2017 [16]
Średnia dawka Rekovelle® w II cyklu (µg)	107,7	EMA 2017 [13]
Średnia dawka Rekovelle® w III cyklu (µg)	130,0	EMA 2017 [13]
Średnia dawka folitropiny alfa w I cyklu (j.m.)	2 070,0	ChPL Gonal-f® [5]
Średnia dawka folitropiny alfa w II cyklu (j.m.)	2 070,0	ChPL Gonal-f® [5]
Średnia dawka folitropiny alfa w III cyklu (j.m.)	2 070,0	ChPL Gonal-f® [5]
Odsetek ciąży po I cyklu	31,15%	Nyboe Andersen 2017 [16]
Odsetek ciąży po II cyklu	26,75%	EMA 2017 [13]
Koszt za µg folitropiny delta	średnia ważona (Tabela 13., Tabela 14.)	Dane od Zamawiającego [9]
Koszt leku Gonal-f® za j.m. (PLN)	średnia ważona (Tabela 16.)	Obwieszczenie MZ [17] i dane NFZ [15]
Koszt leku Bemfola® za j.m. (PLN)	średnia ważona (Tabela 16.)	Obwieszczenie MZ [17] i dane NFZ [15]
Koszt leku Ovaleap® za j.m. (PLN)	średnia ważona (Tabela 16.)	Obwieszczenie MZ [17] i dane NFZ [15]
Udziały Rekovelle® w leczeniu populacji docelowej w 1. roku analizy	■	Dane od Zamawiającego [9]
Udziały Rekovelle® w leczeniu populacji docelowej w 2. roku analizy	■	Dane od Zamawiającego [9]
Odsetek refundowanych cykli COS	■	Dane od Zamawiającego [9]
Wielkość populacji docelowej	Tabela 3.	Dane od Zamawiającego [9]

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz Planu finansowego NFZ na 2016 rok wnioskować można [19, 23], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony, ponieważ w 2016 roku

wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 99% planowanego budżetu na refundację. Ponadto, w 2015 roku również nie przekroczono planowanego budżetu na refundację [18]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego wariantu i perspektywy.

W związku z tym, iż założono, że lek Rekovel® będzie odbierał udziały wyłącznie od leków zawierających folitropinę alfa, zarówno wydatki budżetowe w horyzoncie czasowym analizy, jak i aktualne wydatki budżetowe, zostały oszacowane wyłącznie dla grupy chorych stosujących folitropinę alfa lub folitropinę delta. Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w rozdziale 2.5.4.1. ta grupa chorych obejmuje 22,84% populacji poddanej COS. Ten sposób oszacowania nie wpływa na poziom wydatków inkrementalnych ponoszonych przez płatnika w horyzoncie czasowym analizy.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe związane z leczeniem populacji docelowej obliczono, biorąc pod uwagę szacowaną liczbę chorych poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w 2018 roku (oszacowania liczby chorych w 2018 roku zostały wykonane w sposób analogiczny jak w przypadku wielkości populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy i zostały przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu).

Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie jak dla scenariusza istniejącego (Tabela 5. oraz Tabela 16.). Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe przedstawiono w poniższej tabeli (uwzględniając fakt, że lek Rekovel® nie jest obecnie refundowany, aktualne wydatki na ten lek w populacji docelowej są równe zero).

Tabela 23.
Aktualne roczne wydatki budżetowe (PLN)

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

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

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.8.3. Dodatkowe wyniki analizy wpływu na budżet

W ramach dodatkowego scenariusza zestawiono wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu, że lek Rekovele® będzie odbierał udziały proporcjonalnie od wszystkich dostępnych

i refundowanych w Polsce rekombinowanych FSH (folitropina alfa, folitropina beta), tj. od leków: Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®, Puregon® (do grupy rekombinowanych FSH należy także lek Rekovelle®).

Zestawienie poziomu dopłaty pacjenta w stosunku do ceny detalicznej dla poszczególnych opakowań leków Gonal-f®, Puregon® oraz Rekovelle® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Poziom dopłaty pacjenta dla opakowań leków Gonal-f®, Puregon® oraz Rekovelle®

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Dopłata pacjenta jako odsetek ceny detalicznej
FOL ALFA	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 300 j.m. (IU)/0,5 ml (22 µg/0,5 ml)	463,18	143,38	31%
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg)	120,64	43,10	36%
	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml)	1364,54	398,73	29%
FOL BETA	Puregon, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m.	349,78	29,98	9%
	Puregon, roztwór do wstrzykiwań, 600 j.m.	687,06	44,24	6%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach rozważanego w tym rozdziale podejścia założono, że w scenariuszu istniejącym w horyzoncie czasowym analizy udziały poszczególnych gonadotropin będą równe średnim udziałom odnotowanym w okresie danych refundacyjnych, tj. w okresie od stycznia 2017 r. do listopada 2017 r. (podobnie jak w analizie podstawowej).

Udziały leków zawierających folitropinę alfa, folitropinę beta oraz leku Rekovelle® w scenariuszu istniejącym oraz nowym podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Udziały leków zawierających folitropinę alfa, folitropinę beta i folitropinę delta w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym⁸

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

Sposób oszacowania kosztów stosowania folitropiny delta oraz folitropiny alfa przedstawiono w rozdziale 2.6., natomiast sposób oszacowania kosztu stosowania FOL BETA w rozdziale 10.2.1. w *Analizie ekonomicznej* [14]. W obliczeniach wykorzystano strukturę i założenia z modelu wykonanego w ramach *Analizy ekonomicznej* [14] (opis modelu przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [14] w rozdziale 7.1.) Podsumowanie całkowitych kosztów różniących rozważanych w niniejszym scenariuszu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Koszty różniące (PLN) w poszczególnych cyklach w scenariuszu dodatkowym – perspektywa płatnika publicznego

Kategorie kosztowe	Rekovele® z RSS	Rekovele® bez RSS	Gonal-f®	Bemfola®	Ovaleap®	Puregon®
Cykl I						
Koszt leków	[REDACTED]	[REDACTED]	2 215,62	2 191,21	2 218,05	2 288,75
Koszt pomiaru poziomu FSH	[REDACTED]	[REDACTED]	33,00	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	[REDACTED]	[REDACTED]	2 248,62	2 224,21	2 251,05	2 321,75

⁸ W związku z tym, iż założono, że lek Rekovele® będzie odbierał udziały wyłącznie od leków zawierających folitropinę alfa oraz folitropinę beta, wydatki budżetowe w rozpatrywanym scenariuszu zostały oszacowane wyłącznie dla grupy chorych stosujących folitropinę alfa, folitropinę beta bądź folitropinę delta, czyli dla 46,01% populacji docelowej.

Kategorie kosztowe	Rekovelle® z RSS	Rekovelle® bez RSS	Gonal-f®	Bemfola®	Ovaleap®	Puregon®
Cykl II						
Koszt leków	■	■	2 215,62	2 191,21	2 218,05	2 288,75
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	2 248,62	2 224,21	2 251,05	2 321,75
Cykl III						
Koszt leków	■	■	2 215,62	2 191,21	2 218,05	2 288,75
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	2 248,62	2 224,21	2 251,05	2 321,75

Tabela 31.
Koszty różniące (PLN) w poszczególnych cyklach w scenariuszu dodatkowym – perspektywa wspólna

Kategorie kosztowe	Rekovelle® z RSS	Rekovelle® bez RSS	Gonal-f®	Bemfola®	Ovaleap®	Puregon®
Cykl I						
Koszt leków	■	■	3 157,33	2 471,22	2 439,21	2 452,69
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	3 190,33	2 504,22	2 472,21	2 485,69
Cykl II						
Koszt leków	■	■	3 157,33	2 471,22	2 439,21	2 452,69
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	3 190,33	2 504,22	2 472,21	2 485,69
Cykl III						
Koszt leków	■	■	3 157,33	2 471,22	2 439,21	2 452,69
Koszt pomiaru poziomu FSH	■	■	33,00	33,00	33,00	33,00
Suma kosztów różniących	■	■	3 190,33	2 504,22	2 472,21	2 485,69

Wyniki analizy w rozważanym scenariuszu przedstawiono w poniższych tabelach z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
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 Rekovellet [®] 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 [16]
		max	91,92		
Średnia dawka Rekovellet [®] 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 [13]
		max	112,54		
Średnia dawka Rekovellet [®] w III cyklu (μg)	130,00	min	118,43		
		max	141,57		
Średnia dawka folitropiny alfa oparta o	ChPL Gonall-f [®]				ChPL Gonall-f [®] [5]
Odsetek ciąży po I cyklu	31,15%	min	30,70%	W analizie podstawowej uwzględniono średnią z odsetków z badania ESTHER-1 uzyskanych dla Rekovellet [®] i Gonall-f [®] ; w analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy odsetek	Nyboe Andersen 2017 [16]
		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 Rekovellet [®] i Gonall-f [®] ; w analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy odsetek	EMA 2017 [13]
		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 Rekovellet [®] ; w	Dane od Zamawiającego [9]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		max	najdroższa prezentacja	analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy koszt za mikrogram spośród 3 prezentacji leku Rekovele®	
Koszt leku Gonal-f® za j.m. (PLN)	średnia ważona	min	najtańsza prezentacja	W analizie podstawowej uwzględniono średni ważony koszt za j.m. leków zawierających folitropinę alfa, tj. leków: Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®; w analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy koszt za j.m. spośród refundowanych prezentacji leków: Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®	Wagi oszacowane na podstawie <i>danych NFZ</i> [15], ceny z <i>Obwieszczenia MZ</i> [17]
		max	najdroższa prezentacja		
Koszt leku Bemfola® za j.m. (PLN)	średnia ważona	min	najtańsza prezentacja		
		max	najdroższa prezentacja		
Koszt leku Ovaleap® za j.m. (PLN)	średnia ważona	min	najtańsza prezentacja		
		max	najdroższa prezentacja		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Uwzględnienie kosztu interwencji zapobiegających OHSS	NIE	alter	TAK	<p>W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie kosztu interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS (ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i> – zespół nadmiernej stymulacji jajników). W ramach Analizy klinicznej [10] wykazano bowiem, że w badaniu ESTHER-1 interwencje zapobiegające rozwojowi OHSS zastosowano u ok. 2,3% chorych w grupie chorych stosujących FOL DELTA i ok. 4,5% chorych w grupie stosujących FOL ALFA w I cyklu leczenia, a różnica pomiędzy technologiami była statystycznie istotna. Istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS nie wykazano jednak w II i III cyklu COS w badaniu ESTHER-2. W analizie wrażliwości postanowiono uwzględnić odsetki z badań ESTHER-1 i ESTHER-2 w celu oszacowania średniego kosztu interwencji zapobiegających OHSS w kolejnych cyklach leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej i komparatora (średni koszt samych interwencji zapobiegających OHSS oszacowano poprzez uśrednienie wartości z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych [11]). Założono, że koszt ten jest ponoszony przez pacjentkę, a zatem niniejszy parametr jest analizowany tylko w perspektywie wspólnej (szczegóły obliczeń w arkuszu kalkulacyjnych dołączonym do niniejszej analizy).</p>	<p><i>Nyboe Andersen 2017 [16], EMA 2017 [13],</i> wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [11]</p>
Wariant szacowania wielkości populacji docelowej na podstawie	danych od Zamawiającego	alter	wyników ankiet	<p>W analizie wrażliwości testowano alternatywny sposób szacowania populacji docelowej oparty o wartości wskazane przez ekspertów klinicznych uzyskane w ramach przeprowadzonej ankiety [11] (szczegóły obliczeń w arkuszu kalkulacyjnych dołączonym do niniejszej analizy).</p>	<p>wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [11]</p>

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Rekovelletm (folitropina delta) stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Obecnie w Polsce istnieją już leki finansowane w ramach wnioskowanego wskazania, a droga podania tych leków jest taka sama jak leku Rekovelletm (wstrzyknięcie podskórne).

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Rekovelletm (folitropina delta) dotyczy dorosłych kobiet poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. W związku z niepokojącymi danymi demograficznymi odnośnie starzenia się polskiego społeczeństwa, leczenie zaburzeń płodności powinno stanowić jeden z priorytetów Ministerstwa Zdrowia.

W tym miejscu należy podkreślić, że produkt Rekovelletm jest pierwszym lekiem w leczeniu zaburzeń płodności, w którym stosowany jest zindywidualizowany schemat dawkowania. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rekovelletm rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. Finansowanie FOL DELTA we wnioskowanym wskazaniu umożliwi specjalistom z dziedziny leczenia niepłodności dobór właściwej i skutecznej metody leczenia indywidualnie do potrzeb każdej chorej.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 41.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

Najważniejsze 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®* [8] i *ChPL Gonal-t®* [5] 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-f[®]* [5].

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 Rekovellet[®]), w analizie podstawowej uwzględniono średnią ważoną kosztu za mikrogram obliczoną na podstawie cen 3 wnioskowanych prezentacji leku Rekovellet[®].

W analizie podstawowej uwzględniono także średni ważony koszt za j.m. obecnie refundowanych leków zawierających folitropinę alfa, tj. leków: Gonal-f[®], Bemfola[®], Ovaleap[®]. Na podstawie cen refundowanych opakowań FOL ALFA, ich zawartości (z *Obwieszczenia MZ* [17]), a także danych refundacyjnych [15], wyznaczono średni ważony koszt za j.m. Gonal-f[®], Bemfola[®], Ovaleap[®] uwzględniony w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości testowano najniższy i najwyższy koszt za mikrogram spośród 3 prezentacji leku Rekovellet[®] (dla kosztu FOL DELTA) oraz najniższy i najwyższy koszt za j.m. spośród wszystkich refundowanych prezentacji leków: Gonal-f[®], Bemfola[®], Ovaleap[®].

Jednym z ograniczeń niniejszej analizy jest także sposób szacowania wielkości populacji docelowej. W Polsce brak jest dokładnych badań populacyjnych określających zasięg niepłodności. W związku z tym wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych od Zamawiającego [9] oraz wyników badań klinicznych *ESTHER-1* [16] i *ESTHER-2* [13].

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 69.1, *Hormony płciowe - gonadotropiny*, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek będący

obecnie podstawą limitu w grupie 69.1., a mianowicie lek *Mensinorm®*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 j.m.

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

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Rekovel® (folitropina delta) stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków do Wykazu leków refundowanych w ramach kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją decyzji o finansowaniu leku Rekovel® ze środków publicznych będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. W Polsce dostępne są obecnie gonadotropiny otrzymywane z linii komórkowej jajnika chomika chińskiego, np. folitropina alfa i folitropina beta oraz ich preparaty biopodobne, a także gonadotropiny uzyskane z ludzkiego moczu menopauzalnego. Substancja aktywna w produkcie leczniczym Rekovel®, tj. folitropina delta, jest ludzkim rekombinowanym hormonem folikulotropowym, należącym do farmakoterapeutycznej klasy gonadotropin i otrzymywana jest z ludzkiej linii komórkowej. Ponadto produkt leczniczy Rekovel® jest pierwszym lekiem w leczeniu zaburzeń płodności, w którym stosowany jest zindywidualizowany schemat dawkowania. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rekovel® rozszerzone zostanie zatem spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas stosowali leczenie przy pomocy dostępnych gonadotropin, będą mogli skorzystać również z terapii z wykorzystaniem folitropiny delta.

8. Załączniki

8.1. Dane refundacyjne NFZ

Tabela 42.
Liczba zrefundowanych opakowań leków w okresie styczeń-listopad 2017 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	sty '17	lut '17	mar '17	kwi '17	maj '17	cze '17	lipiec '17	sie '17	wrz '17	paź '17	list '17
FOL ALFA	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 150 j.m.	7640165220177	81	143	117	103	43	42	80	54	69	225	282
FOL ALFA	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 150 j.m./0,25 ml	5997001308486	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FOL ALFA	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 225 j.m.	7640165220184	110	126	125	69	7	0	0	0	17	22	95
FOL ALFA	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 225 j.m./0,375 ml	5997001308493	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FOL ALFA	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j.m.	7640165220191	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	17
FOL ALFA	Bemfola, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	5997001308509	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FOL ALFA	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 300 j.m. (IU)/0,5 ml (22 µg/0,5 ml)	5909990007257	305	324	265	246	304	282	246	274	325	355	477
FOL ALFA	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg)	5909990697304	130	123	145	124	199	166	104	109	185	153	173

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	sty '17	lut '17	mar '17	kwi '17	maj '17	cze '17	lipiec '17	sie '17	wrz '17	paź '17	list '17
FOL ALFA	Gonal-f, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml)	5909990007240	295	256	288	298	312	324	290	345	292	412	431
FOL ALFA	Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m./0,5 ml	5909991088125	24	46	38	33	47	36	52	45	72	90	68
FOL ALFA	Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 450 j.m./0,75 ml	5909991088132	2	8	14	14	11	20	13	30	0	0	0
FOL ALFA	Ovaleap, roztwór do wstrzykiwań, 900 j.m./1,5 ml	5909991088149	19	53	54	41	62	74	56	44	67	73	91
FOL BETA	Puregon, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m.	5909990339754	189	75	204	191	214	252	187	175	158	219	216
FOL BETA	Puregon, roztwór do wstrzykiwań, 600 j.m.	5909990339761	650	703	846	818	773	662	612	668	657	926	845
KOR ALFA	Elonva, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg	5909997077482	3	6	5	3	0	2	2	5	4	2	5
KOR ALFA	Elonva, roztwór do wstrzykiwań, 150 µg	5909997077499	31	38	50	40	40	50	53	33	40	32	33
MEN	Menopur, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m. FSH + 1200 j.m. LH	5909990812905	370	302	405	314	393	386	275	295	382	394	427
MEN	Menopur, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m. FSH + 600 j.m. LH	5909990812981	631	665	752	593	794	741	631	675	700	834	935
MEN	Mensinorm, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 j.m.	5909991219338	486	597	817	840	676	816	848	643	735	999	938
MEN	Mensinorm, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 j.m.	5909991219307	442	551	631	532	588	472	439	431	496	590	472

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	sty '17	lut '17	mar '17	kwi '17	maj '17	cze '17	lipiec '17	sie '17	wrz '17	paź '17	list '17
URO	Fostimon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 j.m./ml	5909991083212	1 116	865	1 327	1 400	1 295	1 203	975	1 083	990	1 178	973

8.2. 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* [25]. 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* [10] stwierdzono, że lek Rekovelletm wykazuje taką samą skuteczność w porównaniu z lekiem Gonal-f[®] (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 Gonal-f[®] oraz Fostimon[®] [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 [17] 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: Bemfola[®] (folitropina alfa), Gonal-f[®] (folitropina alfa), Ovaleap[®] (folitropina alfa), Puregon[®] (folitropina beta), Fostimon[®] (urofolitropina), Menopur[®] (menotropina), Mensinorm[®] (menotropina) i Elonva[®] (koryfolitropina alfa). Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowi lek *Mensinorm[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 j.m.*

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

Tabela 43.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.2.

9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie liczby cykli leczenia w ramach kontrolowanej stymulacji jajników w latach 2017 – 2020.....	15
Tabela 2. Oszacowanie populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana	16
Tabela 3. Oszacowanie populacji docelowej	16
Tabela 4. Wielkość sprzedaży leku Rekovelle® w okresie styczeń 2018 – kwiecień 2018	17
Tabela 5. Udziały folitropiny alfa i folitropiny delta w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.....	19
Tabela 6. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej	19
Tabela 7. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	20
Tabela 8. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	20
Tabela 9. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	22
Tabela 10. Dawkowanie FOL DELTA uwzględnione w analizie	24
Tabela 11. Dawkowanie FOL ALFA uwzględnione w analizie.....	25
Tabela 12. Charakterystyka kosztowa FOL DELTA uwzględniona w analizie (PLN).....	27
Tabela 13. Średni ważony koszt FOL DELTA bez RSS przyjęty w analizie (PLN)	29
Tabela 14. Średni ważony koszt FOL DELTA z RSS przyjęty w analizie (PLN).....	29
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa FOL ALFA uwzględniona w analizie (PLN)	33
Tabela 16. Średni ważony koszt leków zawierających folitropinę alfa przyjęty w analizie (PLN)	35
Tabela 17. Koszt leków w poszczególnych cyklach brany pod uwagę w analizie – perspektywa płatnika publicznego (PLN).....	37
Tabela 18. Koszt leków w poszczególnych cyklach brany pod uwagę w analizie – perspektywa wspólna (PLN).....	37
Tabela 19. Koszt pojedynczego badania oceny poziomu FSH	38
Tabela 20. Koszty różniące (PLN) w poszczególnych cyklach – perspektywa płatnika publicznego.....	39
Tabela 21. Koszty różniące (PLN) w poszczególnych cyklach – perspektywa wspólna	40
Tabela 22. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	41

Tabela 23. Aktualne roczne wydatki budżetowe (PLN)	42
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	44
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	44
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS	45
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS	45
Tabela 28. Poziom dopłaty pacjenta dla opakowań leków Gonal-f®, Puregon® oraz Rekovel®	47
Tabela 29. Udziały leków zawierających folitropinę alfa, folitropinę beta i folitropinę delta w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym	48
Tabela 30. Koszty różniące (PLN) w poszczególnych cyklach w scenariuszu dodatkowym – perspektywa płatnika publicznego	48
Tabela 31. Koszty różniące (PLN) w poszczególnych cyklach w scenariuszu dodatkowym – perspektywa wspólna	49
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu dodatkowym z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	50
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu dodatkowym z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	50
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu dodatkowym z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	51
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu dodatkowym z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	51
Tabela 36. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	53
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS	57
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS	59
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej w wersji z RSS.....	61
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej w wersji bez RSS.....	63

Tabela 41. Aspekty społeczne i etyczne	66
Tabela 42. Liczba zrefundowanych opakowań leków w okresie styczeń-listopad 2017 r.	70
Tabela 43. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	74
Tabela 44. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku zawierających 12 mikrogramów FOL DELTA	76
Tabela 45. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku zawierających 36 mikrogramów FOL DELTA	76
Tabela 46. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku zawierających 72 mikrogramy FOL DELTA	77

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	13
Rysunek 2. Udziały poszczególnych leków stosowanych w kontrolowanej stymulacji jajników	18

11. 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. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Bemfola®*
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-f®*
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ovaleap®*
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon®*
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Rekovel®*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136393/anx_136393_pl.pdf (data dostępu 01.03.2018 r.)
9. Dane dostarczone przez Zamawiającego
10. ██████████ *Rekovel® (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków – analiza kliniczna, MAHTA 2018.*

11. ██████████ *Rekovelle® (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków – analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2018.
12. 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
13. European Medicines Agency, *Assessment report Rekovelle®*, 13 October 2016, 1-95
14. ██████████ *Rekovelle® (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków – analiza ekonomiczna*, MAHTA 2018.
15. 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.)
16. 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
17. 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.)
18. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2015 r. wraz z późniejszymi aktualizacjami
19. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2016 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 28 lipca 2016 r. wraz z późniejszymi aktualizacjami

-
20. Program polityki zdrowotnej: *Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Poznania w latach 2017-2020, 2016, 1-16*
 21. 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*
 22. Spaczyński M., Szamatowicz M., Brębowrowicz G. i in., *Stanowisko PTG w sprawie oceny potrzeb zabezpieczenia procedury zapłodnienia pozaustrojowego w Polsce, 1-3*
 23. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2016 rok
 24. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 25. 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.)
 26. 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
-