Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Rekovelle (folitropinum delta) we wskazaniu:

kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.8.2018

Data ukończenia: 9 sierpnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Ferring Pharmaceuticals A/S).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem firmy Ferring Pharmaceuticals A/S o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Ferring Pharmaceuticals A/S.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: IBSA Farmaceutici Italia Srl., Merck Sharp & Dohme B.V., Merck Sharp & Dohme Limited, Merck Serono Europe Ltd.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem firm IBSA Farmaceutici Italia Srl., Merck Sharp & Dohme B.V.,* Merck Sharp & Dohme Limited, Merck Serono Europe Ltd. *o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: IBSA Farmaceutici Italia Srl., Merck Sharp & Dohme B.V., Merck Sharp & Dohme Limited, Merck Serono Europe Ltd.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AMH	Hormon antymüllerowski (ang. anti-Müllerian hormone)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ART	Techn ki wspomaganego rozrodu (ang. assisted reproductive technologies)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	Współczynnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CCA	Analiza kosztów i konsekwencji
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
COH	Kontrolowana hiperstymulacja jajn ków (ang. Controlled Ovarian Hyperstymulation)
COS	Kontrolowana stymulacja jajników (ang. controlled ovarian stymulation)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dawka dobowa (ang. Defined Daily Dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESHRE/ASRM	European Society for Human Reproduction and the American Society of Reproductive Medicine
ESRE	Europejskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii (ang. European Society of Human Reproduction and Embryology)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FOL ALFA	Folitropina alfa
FOL DELTA	Folitropina delta
FSH	Hormon folikulotropowy
GnRH	Gonadoliberyna (ang. Gonadotropin-releasing hormone)
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	Rekombinowana ludzka gonadotropina kosmówkowa
HMG	Gonadotropiny menopauzalne (ang. human menopausal gonadotropins)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyf kacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICSI	Docytoplazmatyczne wstrzykiwanie plemn ków (ang. intracytoplasmic sperm injection)

IS	Istotność statystyczna
IU	Jednostki międzynarodowe (ang. international unit))
IUI	Inseminacja wewnątrzmaciczna (ang. intra-uterine insemination)
IVF - ET	Zapłodnienie pozaustrojowe (ang. in vitro fertilisation)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LH	Hormon luteinizujący
mITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OHSS	Zespół hiperstymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PICO	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe (ang. population, intervention, comparison, outcome)
PCOS	Zespół policystycznych jajn ków (ang. polycystic ovary syndrome)
PESA	Mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ang. Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLA	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PP	Populacja zgodna z protokołem (ang. per protocol)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RD	Różnica ryzyk (ang. risk difference)
rFSH	Rekombinowany hormon folikulotropowy (ang. recombinant follicle stimulating hormone)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TESA	Mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji jądra (ang. Testicular Sperm Aspiration)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UMC	Uppsala Monitoring Centre
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych

USG	Badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
βhCG	Podjednostka β gonadotropiny kosmówkowej (ang. β human chorionic gonadotropin

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... **3**
Spis treści ... **6**
1. Informacje o wniosku ... **8**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **10**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 10
2.2. Kompletność dokumentacji ... 10
3. Problem decyzyjny ... **11**
3.1. **Technologia wnioskowana** ... 11
3.1.1. **Informacje podstawowe** ... 11
3.1.1.1. **Charakterystyka wnioskowanej technologii** ... 11
3.1.1.2. **Status rejestracyjny wnioskowanej technologii** ... 12
3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii** ... 12
3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją** ... 15
3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania** ... 15
3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie** ... 15
3.1.2.3. **Ocena analityków Agencji** ... 16
3.2. Problem zdrowotny ... 18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 22
3.4.1. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne** ... 22
3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych** ... 24
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 26
4. Ocena analizy klinicznej ... **29**
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 29
4.1.1. **Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia** ... 29
4.1.2. **Ocena strategii wyszukiwania** ... 31
4.1.3. **Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy** ... 31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 36
4.1.4. **Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy** ... 38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 39
4.2.1. **Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy** ... 39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 45

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 45
4.3. Komentarz Agencji ... 46
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 48
5.1. **Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy** ... 48
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 48
5.1.2. **Dane wejściowe do modelu** ... 49
5.2. **Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy** ... 51
5.2.1. **Wyniki analizy podstawowej** ... 51
5.2.2. **Wyniki analizy progowej** ... 52
5.2.3. **Wyniki analiz wrażliwości** ... 53
5.3. **Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy** ... 54
5.3.1. **Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy** ... 55
5.3.2. **Ocena danych wejściowych do modelu** ... 56
5.3.3. **Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej** ... 56
5.3.4. **Obliczenia własne Agencji** ... 57
5.4. **Komentarz Agencji** ... 58
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 59
6.1.1. **Dane wejściowe do modelu** ... 60
6.2. **Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy** ... 60
6.2.1. **Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy** ... 62
6.2.2. **Ocena modelu wnioskodawcy** ... 63
6.2.3. **Wyniki analiz wrażliwości** ... 64
6.2.4. **Obliczenia własne Agencji** ... 65
6.3. **Komentarz Agencji** ... 68
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 70
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 71
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 72
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 74
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 76
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 79
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA ... 81
Źródła ... 82
14. Załączniki ... 84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami	27.04.2018 r. PLR.4600.574.2018.2.IS PLR.4600.573.2018.2.IS PLR.4600.572.2018.2.IS

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
  - Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 72 mcg/2,16 ml, 1 wstrzykiwacz 2,16 ml + 9 igieł, kod EAN: 5909991343033,
  - Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026,
  - Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019.
- Wnioskowane wskazanie:
  Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] (Rekovelle 72 mcg/2,16 ml);
- [redacted] (Rekovelle 36 mcg/1,08 ml);
- [redacted] (Rekovelle 12 mcg/0,36 ml).

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:
Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskars Plads 11
2300 Copenhagen S
Dania

Wnioskodawca:
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Szamocka 8
01-748 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 27 kwietnia 2018 r., znak PLR.4600.574.2018.2.IS, PLR.4600.573.2018.2.IS, PLR.4600.572.2018.2.IS (data wpływu do AOTMiT 10 maja 2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 72 mcg/2,16 ml, 1 wstrzykiwacz 2,16 ml + 9 igieł, kod EAN: 5909991343033,
- Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026,
- Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29 maja 2018 r., znak OT.4330.8.2018.AKJ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20 czerwca 2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. [redacted], Mahta, Warszawa, marzec 2018
- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. [redacted], Mahta, Warszawa, marzec 2018
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. [redacted], Mahta, Warszawa, marzec 2018
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.0. [redacted], Mahta, Warszawa, marzec 2018
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.1. [redacted], Mahta, Warszawa, czerwiec 2018
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.1. [redacted], Mahta, Warszawa, czerwiec 2018
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.2. [redacted], Mahta, Warszawa, 24 lipca 2018
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.2. [redacted], Mahta, Warszawa, 24 lipca 2018

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<table>
<tr><td>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</td><td>Rekovelle, roztwór do wstrzykiwań, 72 mcg/2,16 ml, 1 wstrzykiwacz 2,16 ml + 9 igieł, kod EAN: 5909991343033,
Rekovelle, roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026,
Rekovelle, roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019.</td></tr>
<tr><td>Kod ATC
Grupa farmakoterapeutyczna</td><td>G03GA10
Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny</td></tr>
<tr><td>Substancja czynna</td><td>Folitropina delta</td></tr>
<tr><td>Wnioskowane wskazanie</td><td>Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków</td></tr>
<tr><td>Dawkowanie</td><td>Dawkowanie produktu leczniczego Rekovelle jest ustalane indywidualnie dla każdej pacjentki i 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 jajn ków (ang. ovarian hyperstimulation syndrome – OHSS). Produkt leczniczy Rekovelle jest dawkowany w mikrogramach. Schemat dawkowania jest specyficzny dla produktu leczniczego Rekovelle i dawka w mikrogramach nie może być zastosowana do innych gonadotropin.
W pierwszym cyklu leczenia, indywidualna dawka dobowa będzie określana na podstawie stężenia hormonu antymüllerowskiego (ang. anti-Müllerian hormone – AMH) w surowicy krwi kobiety i masy ciała kobiety. Dawkę należy ustalić w oparciu o aktualny pomiar AMH (tzn. z ostatnich 12 miesięcy) dokonany przy użyciu następującego testu diagnostycznego firmy Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay. Indywidualną dawkę dobową należy utrzymywać przez cały okres stymulacji. Dla kobiet z AMH <15 pmol/l dawka dobowa wynosi 12 mikrogramów niezależnie od masy ciała. Dla kobiet z AMH ≥15 pmol/l dawka dobowa zmniejsza się od 0,19 mikrograma/kg mc. do 0,10 mikrograma/kg mc. w miarę zwiększającego się stężenia AMH (Tabela 2 Schemat dawkowania). Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 0,33 mikrograma, aby odpowiadała skali dozowania na wstrzykiwaczu. Maksymalna dawka dobowa w pierwszym cyklu leczenia wynosi 12 mikrogramów. Przy obliczaniu dawki Rekovelle, masę ciała należy mierzyć bez butów i wierzchniej odzieży, tuż przed rozpoczęciem stymulacji.
Tabela 2 Schemat dawkowania
<table>
<tr><td>AMH (pmol/l)</td><td><15</td><td>15-16</td><td>17</td><td>18</td><td>19-20</td><td>21-22</td><td>23-24</td><td>25-27</td><td>28-32</td><td>33-39</td><td>≥40</td></tr>
<tr><td>Ustalona dawka dobowa Rekovelle (mcg/kg)*</td><td>12</td><td>0,19</td><td>0,18</td><td>0,17</td><td>0,16</td><td>0,15</td><td>0,14</td><td>0,13</td><td>0,12</td><td>0,11</td><td>0,1</td></tr>
</table>
*Dla wartości AMH < 15 dawka Rekovelle wynosi 12 mcg
Stężenie AMH powinno być wyrażone w pmol/l i należy je zaokrąglić do najbliższej liczby całkowitej. Jeśli stężenie AMH jest wyrażone w ng/ml, to przed użyciem należy je przeliczyć na pmol/l, mnożąc przez 7,14 (ng/ml × 7,14 = pmol/l)
Podawanie produktu leczniczego Rekovelle należy rozpocząć w 2. lub 3. dniu po rozpoczęciu krwawienia miesiączkowego 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). Jednorazowe wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) lub 5000 IU hCG podaje się w celu wywołania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków. U pacjentek z nadmierną reakcją jajników (≥25 pęcherzyków ≥12 mm), leczenie produktem leczniczym Rekovelle należy przerwać i nie należy podawać hCG w celu wywołania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków.
W kolejnych cyklach leczenia dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelle należy utrzymać lub zmodyfikować stosownie do reakcji jajników pacjentki w poprzednim cyklu. Jeśli w poprzednim cyklu u pacjentki stwierdzono odpowiednią reakcję jajn ków bez rozwoju OHSS, należy zastosować taką samą</td></tr>
</table>

	dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelle. Jeśli w poprzednim cyklu reakcja jajników była niewystarczająca, dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelle 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 Rekovelle 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 dobowa produktu leczniczego Rekovelle w kolejnym cyklu jest o 33% mniejsza niż dawka w cyklu, w którym wystąpił OHSS lub stwierdzono ryzyko wystąpienia OHSS. Maksymalna dawka dobowa wynosi 24 m krogramy.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH jest rozwój wielu dojrzałych pęcherzyków Graafa. Folitropina delta jest rekombinowanym ludzkim FSH. Sekwencje aminokwasowe dwóch podjednostek FSH w folitropinie delta są identyczne z sekwencjami endogennego ludzkiego FSH. Ponieważ folitropina delta produkowana jest w ludzkiej linii komórkowej PER.C6, profil glikozylacji różni się od profilu glikolyzacji folitropiny alfa i folitropiny beta.

Źródło: ChPL Rekovelle

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12.12.2016 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (ang. assisted reproductive technologies – ART), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *in vitro* fertilisation – IVF) lub wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. intracytoplasmic sperm injection – ICSI).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*

Źródło: ChPL Rekovelle
*Produkt oznaczony jest znakiem ▼, oznacza to, iż podlega on dodatkowemu monitorowaniu. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rekovelle nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegały jednak inne leki z grupy gonadotropin. Produkty lecznicze zawierające gonadotropiny były oceniane w różnych wskazaniach. W poniższej tabeli zaprezentowano jedynie rekomendacje Prezesa Agencji i opnie Rady Przejrzystości dotyczące gonadotropin, które były oceniane we wskazaniu zbliżonym do ocenianego.

Tabela 4. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianego zagadnienia

Produkt leczniczy	Nr i data wydania	Opinia/Stanowiska RP
Gonal-f (folitropina alfa)	**Stanowisko RP nr 139/2014 i 140/2014** z dnia 19 maja 2014 r.	Rada Przejrzystości **uznała za zasadne objęcie refundacją** wnioskowanych produktów leczniczych Gonal-f (folitropina alfa) we wskazaniach: • brak jajeczkowania (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**; • stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym. Lek powinien być refundowany z odpłatnością ryczałtową w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich gonadotropin. Rada Przejrzystości, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców, wnioskuje o wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka. Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe, odnalezione rekomendacje, opinie ekspertów oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu w II linii leczenia braku owulacji (w tym PCOS) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w I linii leczenia w dwóch pozostałych, wnioskowanych wskazaniach, przy istniejących alternatywach

Produkt leczniczy	Nr i data wydania	Opinia/Stanowiska RP
		terapeutycznych.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 141/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.	Prezes Agencji **zarekomendował objęcie refundacją** wnioskowanych produktów leczniczych Gonal-f (folitropina alfa) we wskazaniach: • brak jajeczkowania (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;** • stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla wszystkich gonadotropin. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają dla wnioskowanych wskazań skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny alfa, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem technologii alternatywnych. Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady zwrócił uwagę na możliwość nadużywania refundacji leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016". W związku z powyższym, zasugerowano ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu. Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej zasadności wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców.
Fostimon (urofolitropina)	**Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2014** z dnia 19 maja 2014 r.	Rada Przejrzystości **uznała za zasadne objęcie refundacją** produktu leczniczego Fostimon (urofolitropinum) (…), we wskazaniach: • brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu; • **stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART).** Lek powinien być refundowany z odpłatnością ryczałtową w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich gonadotropin. Rada Przejrzystości, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców, zawnioskowała o wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka. Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe, odnalezione rekomendacje, opinie ekspertów oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu, porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem rekombinowanych gonadotropin, w stymulacji mnogiego jajeczkowania w zapłodnieniu pozaustrojowym oraz w przewlekłym braku jajeczkowania (z PCOS), głównie po niepowodzeniu lub oporności na leczenie cytrynianem klomifenu.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 124/2014 z dnia 19 maja 2014 r.	Prezes Agencji **zarekomendował objęcie refundacją** produktu leczniczego Fostimon (urofolitropinum) we wskazaniach: - **stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART);** - brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich gonadotropin. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają dla wnioskowanych wskazań skuteczność i bezpieczeństwo urofolitropiny, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem aktualnie nierefundowanych rekombinowanych gonadotropin. Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady zwrócił uwagę na możliwość nadużywania refundacji leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016". W związku z powyższym, zasugerowano ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu. Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej zasadności wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców.
Menopur (menotropinum)	**Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2014, 57/2014 i**	Rada Przejrzystości **uznała za zasadne objęcie refundacją** leku Menopur we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach

Produkt leczniczy	Nr i data wydania	Opinia/Stanowiska RP
	58/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.	grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART. Rada Przejrzystości ze względu na duże obciążenie budżetu NFZ, przy trudnej obecnie ocenie wielkości populacji świadczeniobiorców, zawnioskowała o wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka. Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMR, ESHRE, NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu w powyższym wskazaniu.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 51/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.	Prezes Agencji **zarekomendował objęcie refundacją** produktu leczniczego Menopur, menotropinum 1200 IU FSH+1200 IU LHx1, Menopur, menotropinum 600 IU FSH+600 IU LHx1, Menopur, menotropinum 75 IU FSH+75 IU LHx5, we wskazaniu: **kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego** (ang. Assisted Reproductive Technologies – ART). Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznał za zasadne objęcie refundacją leku Menopur z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART. Prezes Agencji zasugerował wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka. Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMR, ESHRE, NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gonadotropin we wnioskowanym wskazaniu.
Puregon (folitropina beta)	**Stanowisko RP nr 14/2014 i 15/2014** z dnia 13 stycznia 2014 r.	Rada Przejrzystości uznała za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: **kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu** oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, [redacted] Rada zwróciła uwagę na duże obciążenia budżetu NFZ i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku w przypadku braku owulacji [redacted]. Uzasadnienie: Dowodu naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r..	Prezes Agencji wydał **pozytywną rekomendację** dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajn ków celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznał, że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwrócił uwagę na duże obciążenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku we wskazaniu: brak owulacji. Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwrócił uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016". W związku z powyższym, zasugerował ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu."
Elonva (koryfolitropina alfa)	**Stanowisko RP nr 12/2014** z dnia 13 stycznia 2014 r. **Stanowisko RP nr 13/2014** z dnia 13 stycznia 2014 r.	RP **uważa za zasadne objęcie refundacją** produktu leczniczego Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH, w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie techn k wspomaganego rozrodu. [redacted] Uzasadnienie: Rekomendacje kliniczne (PTG, PTMR, NICE) zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę. [redacted]
	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.	Prezes Agencji **zarekomendował objęcie refundacją** leków Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie techn ka wspomaganego rozrodu. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Elonva (koryfolitropina alfa) w ocenianym wskazaniu. Lek powinien być refundowany, [redacted]

Produkt leczniczy	Nr i data wydania	Opinia/Stanowiska RP
		[redacted]. Dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajn ków podczas przygotowania do techn k wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę. Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady, zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016". W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	72 mcg/2,16 ml – [redacted] 36 mcg/1,08 ml – [redacted] 12 mcg/0,36 ml – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	69.1, Hormony płciowe – gonadotropiny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted] 3. [redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków jest szersze od wskazania rejestracyjnego, które jednoznacznie wskazuje, iż stymulacja jajników folitropiną delta może być prowadzona u kobiet poddanych technikom rozrodu wspomaganego. We wnioskach refundacyjnych innych gonadotropin stosowanych w tym samym wskazaniu doprecyzowano, iż leki te będą stosowane w ramach technik rozrodu wspomaganego. Z drugiej jednak strony, w zakresie wskazań objętych refundacją widniejących na Obwieszczeniu MZ zapis ten został usunięty, jednak samo wskazanie jest szczegółowo sprecyzowane i w przypadku wszystkich leków z grupy limitowej 69.1 Hormony płciowe-gonadotropiny przyjęło brzmienie „Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajeczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyku 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".

Warto zauważyć, iż we wniosku nie wskazano również wieku kobiet, dla których lek mógłby być refundowany. Wiek kobiet nie był również ograniczany we wnioskach refundacyjnych dotyczących innych gonadotropin ocenianych w 2014 r. Tymczasem w zakresie wskazań objętych refundacją określonych w Obwieszczeniu MZ (przytoczone powyżej) kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków może być prowadzona u kobiet poniżej 40 r.ż.

Zdaniem prof. Horáka zawężenie refundacji leków do kobiet do 40 r.ż. oraz do 3 cykli terapii jest *dyskryminujące w stosunku do kobiet po 40 r.ż., które posiadają rezerwę jajnikową umożliwiającą z powodzeniem zastosowanie technik rozrodu wspomaganego. Skuteczność leczenia jest wprawdzie mniejsza, lecz w odpowiednio dobranych przypadkach istnieje realna szansa na powodzenie. Również 3 cykle terapii to zbyt mało.* Odmienne zdanie w tym zakresie zaprezentowali prof. Robert Jach i prof. Robert Spaczyński. Profesor Jach wyraził opinię, iż *lek Rekovelle, mający te same wskazania do stosowania oraz porównywalną skuteczność jak pozostałe preparaty refundowanych gonadotropin, powinien mieć takie same zawężenia refundacji* (…). Profesor Spaczyński zaznaczył, iż *refundowanie preparatów gonadotropin w populacji kobiet poniżej 40. roku życia ma uzasadnienie naukowe i praktyczne, ze względu na znaczące obniżenie skuteczności procedur IVF-ET po tym roku życia, wynikającym głównie z obniżenia jakości komórki jajowej. Podobne regulacje funkcjonują w innych krajach europejskich. Refundacja gonadotropin tylko do 3 cykli IVF-ET ma uzasadnienie tylko ekonomiczne. Uzasadnienie naukowe i praktyczne skłaniałoby do refundacji gonadotropin w 5 lub 6 cyklach stymulacyjnych (podobnie jak w wielu krajach europejskich).*

Zastosowanie tak ogólnego zapisu wskazania zdaniem analityków Agencji może się wiązać z ryzykiem nadużyć. Szczegółowe opinie ekspertów w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.4.2.

Należy również zwrócić uwagę, iż dawkę leku Rekovelle w odróżnieniu od innych refundowanych gonadotropin, należy ustalić w oparciu o aktualny pomiar AMH (tzn. z ostatnich 12 miesięcy) dokonany przy użyciu testu diagnostycznego firmy Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Rekovelle, będzie on dostępny w aptece na receptę przy odpłatności ryczałtowej. Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej. Szacując koszty stosowania leku przez 30 dni, jego koszt stosowania zgodnie z przyjętym przez wnioskodawcę DDD w tym okresie przekracza wartość 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tym samym przyjęta odpłatność ryczałtowa jest zgodna z Ustawą o refundacji.

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż WHO nie publikuje danych o DDD dla folitropiny delta. Ze względu na fakt, iż wartość DDD jest niezbędna do oszacowania wysokości limitu finansowania poszczególnych opakowań leku Rekovelle, w analizie wnioskodawcy przeprowadzono własne oszacowania tego parametru na podstawie DDD folitropiny alfa: *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), oszacowano, że DDD dla leku Rekovelle wynosi [redacted] µg.

Powyższe oszacowania budzą duże wątpliwości. Przede wszystkim należy zaznaczyć, że pomimo braku przedstawienia DDD dla folitropiny delta przez WHO, na stronie WHO zamieszczono informację, iż DDD dla wielu preparatów hormonalnych mogą się znacznie różnic w zależności od drogi podania z powodu różnic w biodostępności. W przypadku gonadotropin wskazano, iż oszacowania DDD opierają się na początkowym leczeniu braku jajeczkowania. Biorąc pod uwagę powyższe, analitycy Agencji dokonali samodzielnego oszacowania DDD dla folitropiny delta przyjmując na podstawie badania ESTHER 1, iż średnia przyjmowana dawka folitropiny delta w I cyklu leczenia wynosi 90 µg, natomiast mediana okresu stosowania leku w I cyklu wynosił 9 dni. Uzyskana wartość DDD wynosi 10 µg. Wartość ta jest znacznie wyższa niż w przypadku oszacowań wnioskodawcy.

Przyjęcie wyższego DDD nie wpływa na zmianę poziomu odpłatności. Mając jednak na uwadze włączenie produktu Rekovelle do wspólnej grupy limitowej, wyższa wartość DDD wpływa na cenę detaliczną leku oraz wysokość odpłatności pacjenta i płatnika publicznego, a co za tym idzie na wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet. Szczegółowe oszacowania przedstawiające alternatywne podejście do wyznaczenia DDD leku przedstawiono w rozdziałach dotyczących analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje włączenie analizowanych prezentacji leku Rekovelle we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków do istniejącej grupy limitowej 69.1, Hormony płciowe – gonadotropiny, co jest zgodne z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Lek posiada bowiem te same wskazania i przeznaczenie oraz podobną skuteczność co inne leki refundowane w ramach grupy limitowej 69.1: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, menotropina i urofolitropina.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Rekovelle wynosi w zależności od dawki: 72 mcg/2,16 ml – [redacted], 36 mcg/1,08 ml – [redacted], 12 mcg/0,36 ml – [redacted]

Poniżej, w celach poglądowych, zaprezentowano wnioskowane ceny zbytu netto i propozycje RSS innych leków z grupy limitowej 69.1, refundowanych obecnie w analizowanym wskazaniu. Dla jednego z powyższych produktów leczniczych - Menopur producentem jest firma Ferring.

Tabela 7 Zestawienie wnioskowanych cen i propozycji RSS przedstawionych we wnioskach dotyczących innych gonadotropin ocenianych w Agencji

Nazwa leku (substancja czynna)	DDD	Proponowana cena w PLN	Proponowana cena za DDD w PLN	RSS
Elonva (koryfolitropina)	150 µg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	
Puregon (folitropina beta)	75 j.m.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	
Menopur (menotropinum)	225 j.m.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	
Gonal-f (folitropina alfa)	75 j.m.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	
Fostimon (urofolitropina)	75 j.m.	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10

N46 Niepłodność męska

N97 Niepłodność kobieca

N97.0 Niepłodność kobieca związana z brakiem jajeczkowania

N97.1 Niepłodność kobieca pochodzenia jajowodowego

N97.2 Niepłodność kobieca pochodzenia macicznego

N97.3 Niepłodność kobieca pochodzenia szyjkowego

N97.4 Niepłodność kobieca związana z czynnikami męskimi

N97.8 Niepłodność kobieca innego pochodzenia

N97.9 Niepłodność kobieca, nieokreślona

Definicja

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

Epidemiologia

Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy. Inne źródła podają, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia specjalistycznego.

Etiologia i patogeneza

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20-30% par współistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 45 r.ż. zaniknąć całkowicie. Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn niepłodności i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne. Ważną przyczyną niepłodności są też przebyte zakażenia (głównie *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoea*), które zalicza się do podstawowych przyczyn niepłodności mechanicznej. Nie bez znaczenia są też czynniki związane ze stylem życia, takie jak: palenie papierosów, spożywanie alkoholu, nadmierny stres, otyłość. W ok. 15% przypadków nie udaje się ustalić czynnika ograniczającego płodność, co określa się mianem niepłodności idiopatycznej.

Obraz kliniczny

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

Leczenie i cele leczenia

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny. Wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

1. farmakologiczne przywrócenie płodności (np. leki indukujące jajeczkowanie);
2. metody chirurgiczne (np. laparoskopia);

3. metody rozrodu wspomaganego (ang. *assisted reproduction techniques*, ART).

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

Termin „metody rozrodu wspomaganego" obejmuje różnorodne metody terapeutyczne mające na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenia nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzewania komórki jajowej, jajeczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy [PTG 2012].

ART obejmują:

a) techniki proste medycznie:

- inseminacja wewnątrzmaciczna (ang. *Intra-Uterine Insemination*, IUI) – która pozwala na ominięcie przyczyn niepłodności, takich jak czynnik szyjkowy, zaburzenia owulacji, obniżone parametry nasienia];

b) zaawansowane medycznie:

- zapłodnienie *in vitro* (ang. *In Vitro Fertilization,* IVF) – które cechuje najwyższa skuteczność spośród wszystkich metod;
- docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection,* ICSI);
- mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ang. *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*, ICSI-PESA) lub jądra (ang. *Testicular Sperm Aspiration*, ICSI-TESA).

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

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

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

Podczas przeprowadzania procedury IUI pacjentka może być poddana hormonalnej stymulacji lekami: cytrynianem klomifenu, FSH (folitropiny) lub obydwoma jednocześnie.

W COH przygotowującej do IVF lub ICSI wykorzystuje się z kolei schematy oparte na agonistach lub antagonistach hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), mających na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej oraz obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki. Są one łączone w 3 schematach stosowanych w zależności od wieku pacjentki, poziomu FSH i AMH w surowicy krwi oraz obrazu jajników w USG (protokół długi z agonistą GnRH, protokół krótki z agonistą GnRH lub protokół z antagonistą GnRH). W każdym ze schematów, w celu pobudzenia pęcherzyków do wzrostu, równocześnie podaje się gonadotropiny. Stosowane są trzy główne gonadotropiny egzogenne: hormon folikulotropowy (FSH), hormon luteinizujący (LH) oraz ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG). Obecnie są one dostępne w postaci wysokooczyszczonej z moczu (z wyjątkiem LH) oraz w formie rekombinowanej (folitropina alfa i folitropina beta). FSH (z lub bez LH) podaje się w celu pobudzenia wzrostu pęcherzyków jajnikowych. Natomiast hCG wykorzystuje się do wywołania owulacji dojrzałych pęcherzyków.

Źródło: AWA_ OT. 4350-5.2014 _ Gonal-f (folitropina alfa)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. pacjentek, które mogą zostać poddane technikom wspomaganego rozrodu

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Prof. dr hab. Robert Spaczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości	*Niepłodność występuje u ok. 15% populacji w wieku rozrodczym i tym samym w Polsce problem ten może dotyczyć około 1,2-1,3 mln populacji. Zastosowanie zaawansowanych metod leczenia niepłodności (ART) może dotyczyć ok. 2-5% populacji niepłodnej.*	*Na podstawie europejskich szacunków ESHRE zapotrzebowanie na cykle wspomaganego rozrodu wynosi minimum 1000 cykli na milion populacji. Tym samym w realiach polskich faktyczne zapotrzebowanie na cykle IVF-ET wynosi ok. 35 000 cykli rocznie.*	*Wg. dostępnych raportów PTMRiE (dane zgłaszane dobrowolnie i niepełne) obecnie w Polsce wykonuje się ok. 15 000 świeżych cykli IVF-ET. Folitropina delta byłaby jednak stosowana tylko w części tych procedur. Określenie dokładnego udziału w rynku ww. preparatu jest na dzień dzisiejszy niemożliwe do sprecyzowania (recenzent szacuje udział potencjalnie na 10-20%).*	*Raporty i dane ESHRE, PTMRiE oraz własne opinie.*
Prof. dr hab. Stanisław Horák Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości	*16% kobiet w wieku rozrodczym.*	*20 000*	*5%*	*Dane szacunkowe.*
Dr Jarosław Niemoczyński Dyrektor medyczny Kliniki Bocian w Warszawie	*Niepłodność: ok. 1,3-1,5 mln par. Wskazania do COS ok. 2% (ok. 30 tys.).*	Zapotrzebowanie ok. 30 tys., ale podchodzi 1/3: ok. 10 tys. pacjentek.	*10 – 15% pacjentek spośród tych, u których wykona się kontrolowaną stymulację jajników.*	*Szacunki własne, WHO.*

COS – kontrolowana stymulacja jajników; ESRE – Europejskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii; PTMRiE – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii, IFV-ET – ang. In Vitro Fertilization – zapłodnienie in vitro

Ponadto uzyskano dane z Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby par, które wzięły udział w „Programie – Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013-2016" pozyskane z Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji w dniu 12 czerwca 2018 r. Zgodnie z otrzymanymi danymi do Programu zgłosiło się 22 tys. par, spośród których zakwalifikowano 17 137 par. Program był realizowany od 1 lipca 2013 r. do 30 czerwca 2016 r. (3 lata).

Szczegółowe dane o liczbie par leczonych w kolejnych latach w powyższym programie odnaleziono również w projekcie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2016-2019". Wartości zawarte w projekcie kontynuacji programu leczenia niepłodności różnią się nieznacznie od aktualnych danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia. Jednakże zdecydowano się na przedstawienie powyższych danych, ze względu na fakt, iż prezentują liczę par w poszczególnych latach. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Statystyka dotycząca liczby par biorących udział w „Programie – Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013-2016" na podstawie projektu „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2016-2019"

Rok	Liczba par, które się zgłosiły do programu	Liczba par, które zostały zakwalifikowane	Liczba par objętych leczeniem w ramach programu
2013	8 166	5 619	4 583
2014	7 962	6 978	6 879
2015*	5 242	4 817	5 075
SUMA	**21 370**	**17 414****	**16 537**

* Dane dotyczące roku 2015 na dzień 1 września 2015 r. na podstawie danych z raportów uzyskanych z Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji

** Dane dotyczące roku 2015 na dzień 1 września 2015 r. na podstawie danych z raportów uzyskanych z Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji

Dodatkowo otrzymano dane z NFZ dotyczące liczby pacjentek, u których zrefundowano gonadotropiny. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentek z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8, N97.9 (brak rozpoznań wg kodu 96.2), u których zrefundowano gonadotropiny znajdujące się na liście leków refundowanych (grupa limitowa 69.1, Hormony płciowe – gonadotropiny) w latach 2015–2017. Jednocześnie ze względu na to, iż część pacjentek przyjmujących refundowane gonadotropiny leczy się prywatnie dodatkowo przedstawiono łączną liczbę pacjentek, u których zrefundowano powyższe leki, bez wyróżnienia pacjentek, które miały zdiagnozowaną niepłodność w ramach leczenia finansowanego przez NFZ. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Liczba pacjentek leczonych w ramach NFZ z rozpoznaniem ICD-10: N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8 lub N97.9, które otrzymały refundowaną terapię gonadotropinami (grupa limitowa 69.1) w latach 2015–2017

Substancja czynna	2015	2016	2017
Koryfolitropina alfa	85	101	91
Folitropina alfa	2 406	2 183	1 866
Folitropina beta	2 405	1 969	1 305
Menotropina	1 353	1 242	1 084
Urofolitropina	727	683	392
SUMA	**6 976**	**6 178**	**4 738**

Tabela 11. Liczba pacjentek ogółem, które otrzymały refundowaną terapię gonadotropinami (grupa limitowa 69.1) w latach 2015–2017

Substancja czynna	2015	2016	2017
Koryfolitropina alfa	562	643	488
Folitropina alfa	5 361	5 243	4 049
Folitropina beta	5 138	4 696	3 249
Menotropina	9 173	8 762	6 760
Urofolitropina	1 984	1 852	1 019
SUMA	**22 218**	**21 196**	**15 565**

Komentarz analityków Agencji:

Podsumowując opinie ekspertów, wg prof. Spaczyńskiego roczne zapotrzebowanie na cykle wspomaganego rozrodu może wynosić 35 tys. cykli. Ponadto dwóch ekspertów wskazało, że rocznie zastosowania metod wspomaganego rozrodu może potrzebować 20-30 tys. pacjentek. Zdaniem prof. Spaczyńskiego *obecnie w Polsce wykonuje się ok. 15 000 świeżych cykli IVF-ET* rocznie, natomiast zdaniem dr. Niemoczyńskiego do kontrolowanej stymulacji jajników podchodzi ok. 10 tys. pacjentek rocznie. Folitropina delta, zgodnie z opinią ekspertów, może być stosowana przez 5–20% kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji owulacji.

Powyższe dane są zbliżone do wartości, które uzyskał wnioskodawca przeprowadzając ankietę wśród ekspertów klinicznych.

Biorąc pod uwagę opinię dr. Niemoczyńskiego liczba pacjentek mogących przyjmować folitropinę delta waha się od 1000 do 1500 pacjentek. Natomiast zakładając, iż w opinii prof. Spaczyńskiego liczba 15 000 świeżych cykli pokrywałaby się z liczbą pacjentek stosujących metody wspomaganego rozrodu, populacja docelowa dla produktu Rekovelle będzie wynosiła od 1500 do 3000 kobiet.

Z zebranych danych dotyczących realizacji „Programu – Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013-2016" wynika, iż średnio w programie leczyło się rocznie 5 512 pacjentek. Wartość ta jest niższa od podanej przez ekspertów klinicznych, co może wynikać z przyjętych kryteriów kwalifikacji do programu.

Dane uzyskane od NFZ wskazują, iż liczba pacjentek korzystających z leczenia refundowanymi gonadotropinami w ciągu ostatnich 3 lat zaczęła maleć. W roku 2017 refundowaną terapię gonadotropinami uzyskało ok 15,6 tys. pacjentek, tj. prawie o 27% mniej niż w roku 2016. Powyższe może być wynikiem zakończenia się w czerwcu 2016 roku „Programu – Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013-2016" i koniecznością finansowania leczenia przez pacjentki z własnych środków. Wskazania refundacyjne gonadotropin przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wskazania refundacyjne gonadotropin (grupa limitowa 69.1, Hormony płciowe – gonadotropiny)

Substancja czynna	Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajeczkowania (…), 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 jajeczkowania (…) – refundacja do 3 cykli	Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia ze znacznym niedoborem LH i FSH – refundacja do 3 cykli
Koryfolitropina alfa	X**	-	-
Folitropina alfa	X	x	x
Folitropina beta	X	x	-
Menotropina	X	x/-*	x/-*
Urofolitropina	X	x	-

*refundację w tych wskazaniach uzyskały ty ko produkty lecznicze Menopur 1200 j.m. FSH + 1200 j.m. LH oraz Menopur 600 j.m. FSH + 600 j.m. LH, dwa pozostałe produkty lecznicze zawierające menotropinę (Mensinorm 150 j.m i 75 j.m.) nie uzyskały refundacji w tych wskazaniach; jednakże wszystkie preparaty są refundowane w kontrolowanej stymulacji jajników;
**ChPL i wskazanie objęte refundacją określa, że lek jest stosowany w skojarzeniu z antagonistą GnRH
x – lek jest refundowany w danym wskazaniu; - – lek nie jest refundowany w danym wskazaniu

Powyższe dane nie pozwalają na dokładne oszacowanie liczebności populacji wnioskowanej. Przede wszystkim wynika to z faktu, że wszystkie gonadotropiny, poza koryfolitropiną alfa, refundowane są również w innych wskazaniach niż kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. Ponadto należy zauważyć, iż wszystkie ww. leki, oprócz koryfolitropiny alfa (stosowana jedynie w protokole z antagonistą GnRH) mogą być stosowane we wszystkich 3 protokołach (protokół długi z agonistą GnRH, protokół krótki z agonistą GnRH lub protokół z antagonistą GnRH). Natomiast zgodnie z ChPL Rekovelle folitropina delta nie może być stosowana w protokole długim z agonistą GnRH, gdyż brak jest danych klinicznych dotyczących takiego zastosowania.

Analitycy Agencji podjęli się jednak próby oszacowania populacji docelowej przy wykorzystaniu danych NFZ dotyczących liczby pacjentek ogółem, które otrzymały refundowaną terapię gonadotropinami (grupa limitowa 69.1) w 2017 r. (15 565 kobiet, stosujących gonadotropiny w różnych wskazaniach – populacja szersza niż wnioskowana) oraz opinii ekspertów klinicznych w zakresie odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (5-20%). Oszacowany zakres liczebności populacji docelowej jest dość szeroki i obejmuje od ok. 779 do 3113 kobiet. Wartości te w górnej granicy zakresu są zbliżone do wartości oszacowanych na podstawie opinii ekspertów. Należy jednak zaznaczyć, iż oszacowania te nie uwzględniają faktu, iż niektóre gonadotropiny stosowane są również w innych wskazaniach. Stąd powyższe oszacowania odznaczają się nie pewnością i mają raczej charakter poglądowy.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 2 lipca 2018 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (www.g-i-n.net);
- National Institute for Health and Care Excellence, (www.nice.org.uk/guidance);
- National Guideline Clearinghouse Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (www.sign.ac.uk);
- National Health and Medical Research Council, (www.nhmrc.gov.au/);
- Prescrire International, (english.prescrire.org/en);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (/kce.fgov.be/);
- New Zealand Guidelines Group, (www.health.govt.nz/);
- Tripdatabase (https://www.tripdatabase.com/).

Ponadto przeszukano strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, w tym: Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników: www.ptgin.pl, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii: http://www.ptmrie.org.pl/

Wyszukiwanie zagranicznych wytycznych ograniczono do publikacji, które ukazały się w ciągu ostatnich 5 lat, ze względu na fakt, iż lek Rekovelle został dopuszczony do obrotu w 2016 r. i nie mógł zostać ujęty we wcześniejszych wytycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty (dwa polskie i jeden brytyjski) dotyczące postępowania klinicznego w analizowanej jednostce chorobowej. Dwie rekomendacje polskich towarzystw naukowych Polskiego Towarzystwa Ginekologów (2012) i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (2012)) zostały zaprezentowane jako jedno stanowisko ze względu na fakt, iż przedstawiono w nich identyczne podejście do procesu terapeutycznego.

Polskie wytyczne przygotowane przez PTG/PTMR w 2012 roku wskazują, iż u pacjentek z COS do stymulacji mnogiego jajeczkowania stosowany jest protokół krótki lub długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. W wytycznych klinicznych w COS do stymulacji mono owulacji zalecane jest również zastosowanie następujących opcji terapeutycznych powodujących wzrost pęcherzyków w jajnikach: gonadotropiny uzyskane metodą rekombinacji genetycznej tj. rekombinowane preparaty FSH, LH lub preparaty mieszane FSH i LH oraz gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie tj. FSH lub mieszane preparaty o aktywności FSH i LH. W polskich wytycznych klinicznych podkreślono, że nie wykazano jednoznacznie przewagi konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi. Dawka początkowa gonadotropin powinna być ustalana indywidualnie.

W wytycznych NICE z 2013 r. do stymulacji jajników zaleca się użycie zarówno gonadotropin rekombinowanych, jak i pochodzących z moczu. Dawka początkowa powinna zostać ustalona indywidualnie na podstawie analizy wieku, BMI, obecności jajników wielotorbielowatych oraz oceny rezerwy jajnikowej. Maksymalna dawka FSH nie powinna przekraczać 450 j.m./dobę.

W wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania konkretnych gonadotropin.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTG/PTMR 2012 (Polska) Konflikt interesów: nie przedstawiono inf.	W stymulacji mnogiego jajeczkowania stosowany jest: • Protokół z agonistami GnRH: I. Protokół krótki (agonista podawany od 1. dnia cyklu, a gonadotropiny od 2. dnia); II. Protokół długi (agonista podawany od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włączane po miesiączce); • Protokół z antagonistami GnRH (antagonista włączany 6. dnia cyklu stymulowanego gonadotropinami). Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury. Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet o gorszym rokowaniu (starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących) lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajn ków (OHSS) jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH. Niezależnie od grupy pacjentek dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin posiadających aktywność LH, której głównym nośn kiem jest gonadotropina kosmówkowa (hCG) zawarta w HP-hMG. Dawka początkowa gonadotropin powinna być ustalana indywidualnie. Celem stymulacji jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych. Gonadotropinę kosmówkową należy podać po stwierdzeniu pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17–18 mm. *Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów* *Źródło finansowania: brak informacji*
Wytyczne zagraniczne	
NICE 2013 (Wielka Brytania) Konflikt interesów:	Kontrolowana stymulacja jajników w IVF: Stymulacja jajn ków powinna być częścią procedury IVF. Do stymulacji jajników zalecane jest użycie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
nie przedstawiono inf.	zarówno rekombinowanych, jak i pochodzących z moczu gonadotropin (dawka początkowa ustalona indywidualnie na podstawie analizy wieku, BMI, obecności jajników wielotorbielowatych oraz oceny rezerwy jajnikowej). Maksymalna dawka FSH nie powinna przekraczać 450 j.m./dobę. Stymulacja jajników za pomocą cytrynianu klomifenu i gonadotropin przynosi większą skuteczność IVF niż naturalny cykl. Nie zaleca się zapłodnienia pozaustrojowego w cyklu naturalnym. *Źródło finansowania: NICE* *Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów*

OHSS – zespół hiperstymulacji jajników (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*), GnRH – hormon uwalniającY gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*), NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*, PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, IVF– zapłodnienie in vitro (ang. in vitro fertilization), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone),* LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), BMI – wskaźn k masy ciała (ang. *Body Mass Index*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin)*

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja wykorzystała opinie uzyskane od 4 ekspertów klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Rodzaj technologii	**Prof. dr hab. n. med. Robert Jach** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości	**Dr Jarosław Niemoczyński** Dyrektor medyczny Kliniki Bocian w Warszawie	**Prof. dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński** Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej w rozrodczości	**Dr hab. n. med. Stanisław Horák** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	*Folitropina alfa*	*Folitropina alfa (25%)*	*IVF-ET*	*Gonadotropiny typu HMG lub rFSH (blisko 100%)*
	Folitropina beta	*Folitropina beta (20%)*		
	Koryfolitropina alfa	*Koryfolitropina alfa (5%)*		*Cytrynian klomifenu (poj. przypadki)*
		Menotropina (50%)		
	Urofolitropina	*Urofolitropina (0%)*		
Technologia najtańsza	Brak odpowiedzi	*Menotropina*	Brak odpowiedzi	*Cytrynian klomifenu*
Technologia najskuteczniejsza	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	*IVF-ET*	*Gonadotropiny typu HMG lub rFSH*

IFV-ET – ang. In Vitro Fertilization – zapłodnienie in vitro, HMG – ang. human menopausal gonadotropins, gonadotropiny menopauzalne, rFSH – ang. recombinant follicle stimulating hormone, rekombinowany hormon folikulotropowy

Opinie ekspertów na temat aktualnie stosowanych technologii medycznych wykorzystywanych u pacjentek poddanym kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków są w znacznej mierze zbieżne. Jedynie prof. Spaczyński nie odniósł się do poszczególnych terapii farmakologicznych, a wskazał jedynie zapłodnienie in vitro.

Według prof. Horáka najtańszą technologią jest cytrynian klomifenu stosowany obecnie jedynie w pojedynczych przypadkach. Natomiast dr Niemoczyński wskazał menotropinę. Jedynie prof. Horák określił technologię farmakologiczną, która jest uznana za najskuteczniejszą – gonadotropiny typu HMG lub rFSH.

Jako problemy związane ze stosowaniem dostępnych opcji leczenia (zarówno samych gonadotropin, jak i technik wspomaganego rozrodu) eksperci wskazywali:

- Dr Niemoczyński: *Brak jasnych algorytmów podawania gonadotropin względem wskaźników oceny rezerwy jajnikowej i przez to różna odpowiedź jajników na tę samą dawkę gonadotropin, brak możliwości dostosowania dawki od początku stymulacji monofolikularnej, lub w 3 cyklach zapłodnienia pozaustrojowego, dalsze leczenie jest pełnopłatne i drogie;*

- Prof. Horák: *problem kosztów leczenia. Refundacja obejmuje tylko 3 cykle stymulacji, obojętnie, czy to stymulacja monofolikularna (do inseminacji) czy multifolikularna (do zapłodnienia pozaustrojowego). Obecnie uważa się, że celowe jest zarówno wykonanie do 6 cykli inseminacji, jak również i do 6 cykli zapłodnienia pozaustrojowego, jeżeli pacjentka wykorzysta refundowane gonadotropiny w stymulacji;*
- Prof. Jach: *Aktualnie preparaty gonadotropin, tj. folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, uroflitropina są skutecznymi preparatami stosowanym w kontrolowanej stymulacji jajników w celu rozwoju mnogich pęcherzyków u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (ART.). U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych występuje ryzyko efektów ubocznych, np. rozwoju zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS);*
- Prof. Spaczyński: *Po wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod leczenia niepłodności techniki wspomaganego rozrodu (IVF/ICSI) pozostają jedyną alternatywą dla efektywnego leczenia niepłodności szczególnie w przypadku bezwzględnych wskazań do zastosowania w/w metody (…). Problemy, które wiążą się z zastosowaniem IVF-ET to: brak refundacji IVF-ET w Polsce (bardzo wysokie koszty), ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS), ryzyko ciąży mnogiej (przy transferze dwóch i więcej zarodków) oraz określone ryzyka perinatologiczne (np. wcześniactwo, IUGR, nadciśnienie ciążowe).*

Prof. Horák jako sposób na poprawę obecnej sytuacji pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków zaproponował refundację więcej niż 3 cykli stymulacji, niezależnie od stosowanej gonadotropiny, natomiast dr Niemoczyński wskazał na konieczność indywidualizacji dawki gonadotropin od pierwszego dnia stymulacji. Prof. Spaczyński zaznaczył, iż *niewątpliwie sytuacja niepłodnych par zostałaby znacząco poprawiona w przypadku objęcia refundacją NFZ lub MZ całej procedury wspomaganego rozrodu, z włączeniem dostępnych gonadotropin.* Podobne stanowisko przedstawił prof. Jach, który zaproponował refundację leków stosowanych w procedurach ART oraz refundację ART.

Jako problemy i nadużycia związane z refundacją ocenianej technologii prof. Horák wskazał na ryzyko sprzedawania leku przez podmioty lecznicze nie będące aptekami oraz wspomniał o *możliwości stosowania leku Rekovelle do stymulacji monofolikularnej, np. do inseminacji, które jednak zaliczane są również do technik rozrodu wspomaganego.* Prof. Spaczyński zwrócił natomiast uwagę, że *objęcie folitropiny delta refundacją do zastosowania w kontrolowanej hiperstymulacji jajników wiąże się z minimalnym ryzykiem wystąpienia nadużyć lub niewłaściwego zastosowania leku, dotyczącego stymulacji do inseminacji wewnątrzmacicznych. W przypadku zespołu PCOS i hipogonadyzmu hipogonadotropowego dysponujemy innymi zarejestrowanymi i refundowanymi gonadotropinami* – zaznaczył ekspert. Prof. Jach wskazał inne problematyczne aspekty – *potencjalny problem może dotyczyć różnych testów diagnostycznych stosowanych do oceny AMH* oraz *(..) ryzyko wystąpienia efektów ubocznych związanych ze stosowaniem wszystkich preparatów gonadotropin, np. ryzyko OHSS (choć wydaje się być mniejsze w przypadku Rekovelle w stosunku do pozostałych preparatów gonadotropin), ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych, ciąża pozamaciczna, ciąża mnoga itd*. Zastosowanie folitropiny delta do stymulacji mnogiej owulacji nie rodzi w opinii dr Niemoczyńskiego nowych, potencjalnych problemów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105), obecnie w hiperstymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajeczkowania stosuje się gonadotropiny: folitropinę alfa, folitropinę beta, menotropinę, urofolitropinę oraz koryfolitropinę alfa, która zgodnie z ChPL jest stosowana jedynie w skojarzeniu z antagonistą GnRH. Leki zawierające gonadotropiny refundowane są w ramach grupy limitowej 69.1. Wszystkie ww. są dostępne dla pacjenta za odpłatnością ryczałtową.

Szczegółowe dane dotyczące ww. leków przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja	DDD	UCZ [zł]/DDD	CHB [zł]/DDD	WLF [zł]/DDD	PO	WDŚ [zł]/DDD
Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków						
Folitropinum alfa	75 j.m.	78,6 – 91,5	82,5 – 96,1	80,7 – 80,8	ryczałt	4,9 – 30,3

Substancja	DDD	UCZ [zł]/DDD	CHB [zł]/DDD	WLF [zł]/DDD	PO	WDŚ [zł]/DDD
Folitropinum beta	75 j.m.	78,6	82,5	80,8	ryczałt	5,5 – 7,5
Koryfolitropina alfa	0,15 mg	1650,0 – 2475,0	1732,5 – 2598,7	1695,8	ryczałt	87,5 – 131,3
Menotropinum	225 j.m.	208,2 – 233,7	218,6 – 245,4	242,2 – 242,3	ryczałt	4,8 – 21,3
Urofolitropinum	75 j.m.	56,2	59,0	70,8	ryczałt	3,2

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; DDD – definiowana dawka dobowa
Źródło: Obwieszczenie MZ z 29 czerwca 2018 r.

Wszystkie wyżej wymienione gonadotropiny refundowane są 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 jajeczkowania (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. Koryfolitropina alfa jest refundowana jedynie w skojarzeniu z antagonistą GnRH. Ponadto folitropina beta, urofolitropina, menotropina oraz folitropina alfa są refundowane również we wskazaniu: 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 jajeczkowania (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. Wskazanie refundacyjne menotropiny oraz folitropiny alfa jest szersze i leki te są również refundowane we wskazaniu: stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40. roku życia ze znacznym niedoborem LH i FSH – refundacja do 3 cykli.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowany ze środków publicznych wskazał folitropinę alfa, folitropinę beta, koryfolitropinę alfa, urofolitropinę i menotropinę. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 5.1 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Folitropina alfa	W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, że w procesie stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, należy zastosować gonadotropiny. Wymienione wyżej technologie są refundowanymi gonadotropinami w analizowanym wskazaniu. Również zostały one wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym. W stymulacji jajników finansowane są też takie substancje czynne jak: progesteron, goserelina, tryptorelina, ganireliks, cetroreliks, jednak są one stosowane w innej fazie stymulacji jajników niż gonadotropiny. Z tego względu substancje te nie zostały uznane za komparatory.	Wybór komparatorów w APD jest prawidłowy – zgodny z obecną praktyką kliniczną. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin bez wskazywania konkretnych substancji. Wybór jest również zgodny z opiniami ekspertów klinicznych Agencji.
Folitropina beta		
Koryfolitropina alfa		
Urofolitropina		
Menotropina		

Komentarz Agencji:

Analitycy Agencji uznali wybór komparatorów za zasadny.

W analizach dotyczących innych ocenianych w Agencji gonadotropin jako komparatory wskazywano wszystkie dostępne technologie lekowe. W przypadku pierwszych wniosków dotyczących finansowania gonadotropin ocenianych przez Agencję, dokonano wyboru komparatorów z tej samej grupy. Warto zauważyć, iż w przypadku wniosku refundacyjnego dla folitropiny beta wnioskodawca nie przeprowadził porównania folitropiny beta z folitropiną alfa, ponieważ „wytyczne praktyki klinicznej nie wskazywały na lepszą skuteczność któregokolwiek z preparatów rekombinowanej folitropiny" w związku z czym „przyjęto, że folitropina alfa (Gonal-F) nie będzie stanowiła komparatora dla folitropiny beta w analizie klinicznej." Dodatkowo podkreślono, „że

skuteczność obu rekombinowanych preparatów folitropin została skumulowana w ramieniu interwencji m.in. w metaanalizie przygotowanej przez Cochrane Collaboration (van Wely 2011), dotyczącej skuteczności gonadotoropin w stymulacji zapłodnienia pozaustrojowego. Tym samym, w przeglądzie van Waley 2011 oba preparaty zostały uznane za równorzędne pod względem skuteczności, [redacted] (analizy były spójne pod względem uwzględnionych komparatorów).

Poniżej zaprezentowany szczegółowy wybór komparatorów we wnioskach dotyczących gonadotropin ocenianych w Agencji.

Tabela 17 Zestawienie komparatorów wybranych dla innych gonadotropin we wnioskach ocenianych w Agencji

Nazwa leku (substancja czynna)	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz
Elonva (koryfolitropina)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Puregon (folitropina beta)	[redacted]	[redacted]	[redacted] *Wnioskodawca nie przeprowadził porównania folitropiny beta z folitropiną alfa, ponieważ „wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują na lepszą skuteczność któregokolwiek z preparatów rekombinowanej folitropiny" w związku z czym „przyjęto, że folitropina alfa (Gonal-F) nie będzie stanowiła komparatora dla folitropiny beta w analizie klinicznej." Dodatkowo podkreślono, „że skuteczność obu rekombinowanych preparatów folitropin została skumulowana w ramieniu interwencji m.in. w metaanalizie przygotowanej przez Cochrane Collaboration (van Wely 2011), dotyczącej skuteczności gonadotoropin w stymulacji zapłodnienia pozaustrojowego. Tym samym, w przeglądzie van Waley 2011 oba preparaty zostały uznane za równorzędne pod względem skuteczności."*
Menopur (menotropinum)	[redacted]	[redacted]	*Do grupy terapeutycznej gonadotropin: G03GA (ATC/DDD Index wg WHO) zalicza się następujące leki:* • *Gonadotropina kosmówkowa,* • *Ludzka gonadotropina menopauzalna (menotropina),* • *Gonadotropina osoczowa,* • *Urofolitropina,* • *Folitropina alfa,* • *Folitropina beta,* • *Lutropina alfa,* • *Koryfolitropina alfa,*

Nazwa leku (substancja czynna)	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz
			• *Gonadotropina kosmówkowa alfa,* • *Preparaty złożone.* *Ze względu na brak refundacji w Polsce, dla którejkolwiek z powyższych substancji, wnioskodawca dokonał wyboru komparatorów w oparciu o dostępność badań, dostarczających wyniki (skuteczności i bezpieczeństwa) bezpośredniego porównania z wnioskowaną technologią.*
Gonal-f (folitropina alfa)	[redacted]	[redacted]	*Komparatory dobrane prawidłowo, odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną.*
Fostimon (urofolitropina)	[redacted]	[redacted]	[redacted] *Wybór komparatorów jest zgodny z alternatywnymi technologiami wskazanymi przez ekspertów klinicznych. Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatorów.*

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej folitropiny delta stosowanej u dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w porównaniu z substancjami czynnymi, które obecnie są finansowane w Polsce w kontrolowanej stymulacji jajników (COS, ang. *controlled ovarian stymulation*), w ramach grupy limitowej *Hormony płciowe – gonadotropiny* i są obecnie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej tj.: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, urofolitropina i menotropina. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy głównej efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Ponadto wnioskodawca wskazał, iż do analizy zostaną włączone następujące badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, w tym:

- w ramach przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji;
- w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa – badania oceniające profil bezpieczeństwa folitropiny delta w ramach przeszukiwania baz dodatkowych.

Tabela 18. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (jeżeli nie zaznaczono inaczej kryteria dotyczą zarówno przeglądu badań randomizowanych, jak i skuteczności praktycznej)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorosłe kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Populacja docelowa jest szersza niż populacja, dla której lek jest zarejestrowany i w przeciwieństwie do wskazania rejestracyjnego nie ogranicza się do kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu, tj. IVF lub ICSI Ponadto zarówno w kryteriach włączenia, jak i we wniosku nie sprecyzowano wieku chorych. Populacja analizowana nie jest w więc pełni zgodna z treścią wskazania (analizowane wskazanie: Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków).
Interwencja	<u>Folitropina delta</u> Dawkowanie ustalane indywidualnie dla każdej chorej. I cykl leczenia – indywidualna dawka dobowa określona na podstawie stężenia AMH i masy ciała kobiety. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobowa – 12 µg niezależnie od masy ciała. Dla kobiet z AMH ≥15 pmol/l dawka dobowa zmniejszająca się od 0,19 µg/kg masy ciała do 0,10 µg/kg masy ciała w miarę zwiększającego się stężenia AMH. Indywidualną dawkę dobową utrzymywano przez cały okres stymulacji (w danym cyklu). W kolejnych cyklach leczenia dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelle utrzymywano lub modyfikowano stosownie do reakcji jajn ków pacjentki w poprzednim cyklu.	Inna niż wymieniona.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Lek podawany podskórnie. Do analizy włączano jedynie badania, w których folitropinę delta stosowano według zindywidualizowanego schematu dawkowania. Badania, w których dawka nie była dobierana indywidualnie do każdej chorej na podstawie stężenia AMH i masy ciała, nie były włączane do analizy.		
Komparatory	Substancje czynne, które obecnie są finansowane w Polsce w kontrolowanej stymulacji jajników (w ramach grupy limitowej Hormony płciowe – gonadotropiny i są obecnie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej tj.: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, urofolitropina i menotropina). W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, planowano włączać badania randomizowane z dowolnym komparatorem, które umożliwiały wykonanie porównania pośredniego. Brak w przypadku badań jednoramiennych.	Niezgodne z założonymi.	Szczegółowy komentarz dotyczący wyboru komparatora zamieszczono w rozdziale 3.6.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.: • liczba uzyskanych oocytów; • częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację (nadmierna lub niewystarczająca odpowiedź); • czas trwania stymulacji; • jakość zarodków; • wskaźn k implantacji; • wskaźn k ciąży (ciąże trwające, ciąże kliniczne); • odsetek zapłodnień; • poród żywego dziecka; • profil bezpieczeństwa (z uwzględnieniem częstości występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników i częstości zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi tego zespołu, częstości powstawania przeciwciał anty-FSH oraz częstości występowania ciąży mnogiej).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	Brak oceny punktów końcowych związanych z jakością życia.
Typ badań	• RCT* • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną • Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	• Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.	-
Inne kryteria	• Publikacje w językach: polskim i angielskim. • Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne.**	• Inne niż wymienione.	Zawężenie kryteriów włączenia do badań opublikowanych uniemożliwia włączenie do AKL badań, których wyniki przedstawiono wyłączenie na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. Jednakże jak wskazuje wnioskodawca nie odnaleziono takich badań.

AKL – analiza kliniczna, AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone*), ICSI – wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemn ka do komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), IVF – zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *in vitro fertilisation*).
* W przypadku braku badań z grupą kontrolną do analizy włączano badania jednoramienne dla badanej interwencji.
** Założono, że abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla publikacji włączonych do analizy lub będą stanowiły jedyne dostępne źródło danych dla badań spełniających kryteria włączenia, ale nieopublikowanych w pełnym tekście.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 5.02.2018 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu w medycznych bazach danych: Medline przez PubMed, Embase (przez Ovid) i Cochrane Library. Strategię wyszukiwania skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych dotyczących folitropiny delta oraz terminów opisujących pierwotne badania eksperymentalne, obserwacyjne oraz badania wtórne.
Ponadto wnioskodawca przeszukał serwisy internetowe: CRD (Centre for Reviews and Dissemination), EMA (European Medicines Agency), ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków), WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków), FDA (Food and Drug Administration), The U.S. National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register i URPLWMIPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, EMBASE i Cochrane Library, EMA, ADRR, WHO UMC, FDA i URPLWMIPB z zastosowaniem haseł dotyczących folitropiny delta. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 12.07.2018 roku. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań dotyczących stosowania folitropiny delta w procesie kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, które spełniałyby kryteria kwalifikacji do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań wtórnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych odpowiadających przyjętym przez wnioskodawcę kryteriom włączenia. Wnioskodawca odstąpił od wyszukiwania przeglądów systematycznych dla innych gonadotropin powołując się na innowacyjny charakter folitropiny delta. Do cech wyróżniających analizowany lek spośród wszystkich gonadotropin należy odmienny sposób wytwarzania folitropiny delta (z ludzkiej linii komórkowej, co wpływa na profil glikolizacji leku) oraz schemat dawkowania leku dostosowywany indywidualnie do pacjentki na podstawie stężenia AMH.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych dostarczonego przez wnioskodawcę odnaleziono 2 badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji: badanie RCT ESTHER-1 oraz jego kontynuację – badanie ESTHER-2.

Celem badania ESTHER-1 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta w porównaniu z folitropiną alfa stosowanych w pierwszym cyklu kontrolowanej stymulacji jajników.

W badaniu ESTHER-2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w drugim i trzecim cyklu stymulacji u kobiet, u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu ESTHER-1. Celem tego badania była ocena immunogenności folitropiny delta i folitropiny alfa (pierwszorzędowy punkt końcowy).

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących folitropinę delta z pozostałymi komparatorami tj. folitropiną beta, koryfolitropiną alfa, urofolitropiną i menotropiną, we wnioskowanej populacji chorych. Wnioskodawca wskazał jednak, iż odnalezione wytyczne kliniczne potwierdzają zasadność stosowania w analizowanej populacji chorych gonadotropin bez wskazywania na ich rodzaj. Ponadto w wytycznych klinicznych NICE z 2013 r. przedstawiono 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 różnic IS pomiędzy rekombinowanymi gonadotropinami i gonadotropinami otrzymanymi z moczu w odniesieniu do częstości urodzeń żywego dziecka, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania poronienia i ciąży mnogiej oraz częstości występowania OHSS (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome* – zespół hiperstymulacji jajników) [NICE 2013]. Zdaniem wnioskodawcy porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa folitropiny delta z pozostałymi komparatorami powinny dać podobne wyniki jak w przypadku porównania z folitropiną alfa. Dodatkowo, z powodu konieczności przeprowadzenia porównań pośrednich lub jakościowego porównania na podstawie zestawienia wyników badań jednoramiennych, wyniki analizy dla pozostałych komparatorów odznaczałyby się gorszą jakością. Wnioskodawca odstąpił więc od wykonywania porównań względem pozostałych komparatorów.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej zestawiono krótką charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ESTHER-1 **(EMA 2017, Nyboe Andersen 2017)** Źródło finansowania: Ferring Pharmaceuticals	Badanie, randomizowane, kontrolowane z zaślepieniem oceniającego, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie 3 fazy, z grupami równoległymi. Lista randomizacji wygenerowana komputerowo. Typ hipotezy: non-iferiority dla pierwszorzędowych punktów końcowych. Interwencje: • Grupa badana: Folitropina delta (FOL DELTA) Dawka dobierana na podstawie oznaczenia stężenia AMH w chwili klasyf kacji do badania oraz mc. W chwili randomizacji do badania: – AHM <15 pmol/l – dobowa dawka 12 µg – AHM 15-16 pmol/l – dobowa dawka 0,19 µg/kg – AHM 17 pmol/l – dobowa dawka 0,18 µg/kg – AHM 18 pmol/l – dobowa dawka 0,17 µg/kg – AHM 19-20 pmol/l – dobowa dawka 0,16 µg/kg – AHM 21-22 pmol/l – dobowa dawka 0,15 µg/kg – AHM 23-24 pmol/l – dobowa dawka 0,14 µg/kg – AHM 25-27 pmol/l – dobowa dawka 0,13 µg/kg – AHM 28-32 pmol/l – dobowa dawka 0,12 µg/kg – AHM 33-39 pmol/l – dobowa dawka 0,11 µg/kg – AHM ≥40 pmol/l – dobowa dawka 0,10 µg/kg Max. dawka – 12 µg/ dobę. Dawka FOL DELTA w I cyklu stymulacji była stała. • Grupa kontrolna: Folitropina alfa (FOL ALFA) Dawka wynosi 150	Kryteria włączenia: • kobiety w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.), w dobrym fizycznym i psychicznym stanie zdrowia • kobiety przechodzące pierwszy cykl IVF/ ICSI • zdiagnozowana niepłodność związana z nieprawidłowością w obrębie jajowodów, niepłodność kobieca (nieokreślona), niepłodność związana z endometriozą stopnia I/II • wskaźnik masy ciała (BMI) w zakresie 17,5-32,0 kg/ m^2 • poziom FSH w surowicy we wczesnej fazie pęcherzykowej (2-4 dnia cyklu) w zakresie 1-15 j.m./l (badanie wykonywane 3 miesiące przed randomizacją) • regularne cykle miesiączkowe trwające 24-35 dni (przypuszczalnie cykle owulacyjne) • ujemny wynik testu na obecność powierzchniowego antygenu wirusa zaplenia wątroby typu B i C oraz ludzkiego wirusa upośledzenia odporności, przeprowadzonego 2 tygodnie przed randomizacją • stwierdzona bezpłodność trwająca przez co najmniej rok przed randomizacją (dla chorych ≤37. r.ż.) lub co najmniej 6 miesięcy (dla kobiet ≥38. r.ż.) (nie dotyczy bezpłodności pochodzenia jajowodowego oraz męskiego czynn ka bezpłodności) • wyrażenie zgody na transfer maksymalnie 2 blastocyst w cyklach zamrożonych z blastocyst pochodzących z cyklu badania klinicznego, w czasie 1. roku od randomizacji • u kobiet ≤37. roku życia- akceptacja implantacji pojedynczej blastocysty, natomiast w przypadku kobiet ≥38. r.ż.- akceptacja implantacji pojedynczej blastocysty wysokiej jakości lub dwóch blastocyst, jeśli transfer pojedynczej blastocysty wysokiej jakości będzie niemożliwy • prawidłowe funkcje macicy (np. brak mięśniaków macicy definiowanych jako podśluzówkowe lub stacjonarne mięśniaki o średnicy > 3 cm, brak polipów oraz wrodzonych wad strukturalnych, które są związane ze zmniejszoną możliwością zajścia w ciążę), potwierdzone badaniami takimi jak: histerosalpingografia, histeroskopia, sonohisterografia z infuzją roztworu fizjologicznego chlorku sodu, USG dopochwowe w czasie 1 roku przed randomizacją • dopochwowe badanie USG stwierdzające obecność oraz odpowiednią wizualizację obu jajników bez dowodów występowania znaczących zaburzeń strukturalnych (np. torbiel jajnika większa, niż 3 cm, powiększenie jajników, mogące stanowić przeciwskazanie do stosowania gonadotropin), prawidłowe przydatki (np.	Skuteczność Pierwszorzędowe punkty końcowe: • trwająca ciąża • utrzymująca się implantacja Drugorzędowe punkty końcowe: • pozytywny wynik testu na obecność βhCG • wskaźnik implantacji • nieprawidłowa odpowiedź jajników • częstość występowania wczesnego OHSS (w tym o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia) • ciąża kliniczna • urodzenie żywego dziecka • liczba pęcherzyków podczas stymulacji • liczba pobranych oocytów • częstość pobrania oocytów • liczba zapłodnionych oocytów • wskaźnik zapłodnienia • liczba zarodków i blastocyst • czas trwania stymulacji jajników • dawka zastosowanej folitropiny • dostosowanie dawki folitropiny • krioprezerwacja blastocyst • dyskomfort w jamie brzusznej • zmiany masy ciała i obwodu brzucha. Bezpieczeństwo • zgony • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, tj. OHSS, utrata ciąży, poronienie, ciąża mnoga, zmiany parametrów chemicznych i hematologicznych, immunogenność, • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • hospitalizacje związane z OHSS • błędy medyczne.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	j.m./dobę przez pierwsze 5 dni (w czasie trwania badania możliwe były modyfikacje dawki zależnie od odpowiedzi pęcherzykowej, maksymalnie podawano 450 j.m./dobę). Okres leczenia: maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni w każdym cyklu.* Okres obserwacji: okres obserwacji zależał w badaniu od punktu końcowego.	brak wodniaka jajowodu) w czasie 1 roku przed randomizacją. Oba jajn ki miały być dostępne do pozyskiwania komórek jajowych. Kryteria wykluczenia: • endometrioza stopnia III-IV • obecność jednego lub więcej pęcherzyków o średnicy ≥ 10 mm, zaobserwowanych za pomocą dopochwowego badania USG w pierwszym dniu stymulacji • znana historia nawracających poronień (definiowana jako 3 kolejne poronienia po wcześniejszym potwierdzeniu ciąży w badaniu USG przed 24. tygodniem ciąży – wykluczające ciąże pozamaciczne) w wywiadzie • nieprawidłowy kariotyp u kobiety lub mężczyzny (partnera/dawcy). W przypadku, gdy miało zostać użyte nasienie partnera, u którego produkcja plemn ków była poważnie zaburzona (stężenie <1x10^6/ml) – konieczne udokumentowanie prawidłowego kariotypu, włącznie z brakiem mikrodelecji w obrębie chromosomu Y • istotna klinicznie choroba ogólnoustrojowa (np. cukrzyca insulinozależna) • odziedziczona lub nabyta trombofilia • aktywna tętnicza lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ciężkie zakrzepowe zapalenie żył lub obecność tych chorób w wywiadzie • porfiria • wsze kie stwierdzone zaburzenia endokrynologiczne lub metaboliczne (przysadka, nadnercza, trzustka, wątroba lub nerka) w wywiadzie, które mogły ograniczać udział w badaniu, z wyjątkiem kontrolowanych zaburzeń czynności tarczycy • obecność przeciwciał anty-FSH (w oparciu o informacje dostępne w dokumentacji medycznej pacjenta) • nowotwory jajnika, piersi, macicy, nadnerczy, przysadki lub podwzgórza, które mogłyby być przeciwwskazaniem do stosowania gonadotropin, w wywiadzie • zaburzenia funkcji nerek lub wątroby o ciężkim lub umiarkowanym stopniu nasilenia • karmienie piersią • niezdiagnozowane krwawienie z pochwy • nieprawidłowy (o znaczeniu klinicznym) wyn k cytologii przeprowadzonej w czasie 3 lat przed randomizacją (z wyjątkiem sytuacji, gdy te nieprawidłowości zostały usunięte) • wyn ki badań ginekologicznych w chwili kwalif kacji do badania, wykluczające stymulację gonadotropinami lub wykazujące zmniejszone prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (np. wrodzone nieprawidłowości macicy lub wkładka domaciczna) • ciąża (negatywny wynik testu ciążowego musiało być potwierdzony w chwili kwalif kacji do badania) lub obecne przeciwskazania do zajścia w ciążę • obecne i aktywne zapalnie narządów miednicy • stosowanie modyfikatorów płodności w trakcie ostatniego cyklu menstruacyjnego przed randomizacją włącznie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, preparatami	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		progesteronu lub estrogenu • stosowanie preparatów hormonalnych (z wykluczeniem leków na tarczycę) podczas ostatniego cyklu menstruacyjnego przed randomizacją • chemioterapia lub radioterapia w wywiadzie • nadużywanie alkoholu i leków obecnie lub w przeszłości (do 1 roku) oraz spożywanie więcej niż 14 jednostek a koholu w ciągu tygodnia (dotyczy okresu ostatniego miesiąca przed randomizacją) • palenie więcej niż 10 papierosów dziennie (obecnie lub do 3 miesięcy przed randomizacją) • nadwrażliwość na składniki aktywne lub substancje pomocnicze zawarte w produktach leczniczych wykorzystywanych w badaniu klinicznym • poprzednie uczestnictwo w badaniu klinicznym • terapia niezarejestrowanymi, badanymi lekami w czasie 3 miesięcy przed randomizacją. <u>Liczebność populacji:</u> Grupa badana: n = 665 (mITT) n = 623 (PP) Grupa kontrolna: n = 661 (mITT) n = 632 (PP) <u>Wiek w chwili randomizacji, średnia (SD):</u> Grupa badana: n = 33,4 (3,9) Grupa kontrolna: n = 33,2 (3,9) <u>Utrata z obserwacji:</u> Grupa badana: n = 0 Grupa kontrolna: n = 0 <u>Przerwanie leczenia:</u> Grupa badana: n = 36 (5,4%) przyczyny: naruszenie protokołu (n=25), zdarzenia niepożądane (n=9), błąd randomizacji (n=1) i powody osobiste (n=1) Grupa kontrolna: n = 24 (3,6%) przyczyny: naruszenie protokołu (n=11), zdarzenia niepożądane (n=10), błąd randomizacji (n=2) i powody osobiste (n=1)	
ESTHER-2 **(EMA 2017, EU-CTR 2013-001616-30)** <u>Źródło finansowania:</u> Ferring Pharmaceuticals	Badanie kontrolowane, bez randomizacji, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepionym oceniającym, badanie III fazy, badanie z grupami równoległymi. Typ hipotezy: brak danych <u>Interwencja:</u> • Grupa badana: FOL DELTA, podskórnie Zindywidualizowany schemat dawkowania. Dawka dobierana na podstawie reakcji jajn ków w poprzednim cyklu stymulacji w badaniu ESTHER-1.	<u>Kryteria włączenia:</u> • kobiety poddane procedurze IVF/ICSI, które brały udział w badaniu ESTHER-1 i u których nie udało się uzyskać trwającej ciąży • dostępne wyniki działania przeciwciał anty-FSH w momencie rozpoczęcia badania i ≥1 ocena po otrzymaniu badanego leku w poprzednim cyklu/-ach leczenia • przejście procedury pobierania oocytów lub kancelacja cyklu przed pobraniem oocytów spowodowana niewystarczającą lub nadmierną odpowiedzią jajników w poprzednim cyklu/-ach. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • niestosowanie się do protokołu badania w poprzednim cyklu lub cyklach • stymulacja z użyciem gonadotropin po zakończeniu badania ESTHER-1 albo po	<u>Punkty końcowe</u> • krążące substancje hormonalne i białka • trwająca ciąża • utrzymująca się implantacja • pozytywny wynik testu hCG • ciąża kliniczna • ciąża żywa • wskaźnik implantacji • liczba oocytów w metafazie II • dawka zastosowanej folitropiny • odpowiedź jajników • czas trwania • liczba zarodków • liczba blastocyst • wskaźnik zapłodnienia • liczba pęcherzyków podczas stymulacji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Maksymalna dobowa dawka wynosiła 18 µg w cyklu II i 24 µg w cyklu III Dawka poszczególnych cyklach stymulacji była stała. • Grupa kontrolna: FOL ALFA, podskórnie Początkowa dawka ustalana była w zależności od odpowiedzi jajników w poprzednim cyklu, potencjalne dostosowanie dawki od 5. dnia cyklu COS, maksymalnie podawano 450 j.m./dobę. <u>Okres leczenia:</u> maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni w każdym cyklu.* <u>Okres obserwacji:</u> II i III cykl COS. Maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni w każdym cyklu.	wizycie końcowej w poprzednim cyklu leczenia • ≥1 pęcherzyk o średnicy ≥10 mm obserwowany w dopochwowym badaniu USG przed rozpoczęciem podawania badanego leku w 1. dniu stymulacji • OHSS o ciężkim stopniu nasilenia raportowany w poprzednim cyklu leczenia; • istotne klinicznie zmiany dla któregokolwiek kryterium włączenia do badania w poprzednim cyklu/-ach • incydent medyczny istotny klinicznie od czasu poprzedniego cyklu wykluczający stymulację z użyciem gonadotropin lub związany z redukcją prawdopodobieństwa zajścia w ciążę. <u>Liczebność populacji:</u> Grupa badana: n = 252 (cykl II) n = 95 (cykl III) Grupa kontrolna: n = 261 (cykl II) n = 93 (cykl III) <u>Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli cyklu:</u> Grupa badana: n = 14 (5,6%) w cyklu II przyczyny: naruszenie protokołu (n=8), zdarzenia niepożądane (n=3), cofnięcie zgody na udział w badaniu (n=1) i powody osobiste (n=2) n= 6 (6,3% w cyklu III) przyczyny: naruszenie protokołu (n=2), zdarzenia niepożądane (n=3) i powody osobiste (n=1) Grupa kontrolna: n = 7 (2,7%) w cyklu II przyczyny: naruszenie protokołu (n=2), zdarzenia niepożądane (n=3) i powody osobiste (n=1) n= 2 (2,2% w cyklu III) przyczyny: naruszenie protokołu (n=1) i cofnięcie zgody na udział w badaniu (n=1)	• czas trwania stymulacji jajników • skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka • przerwanie cyklu lub zastosowanie agonisty GnRH w związku z wystąpieniem nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację jajników. <u>Bezpieczeństwo:</u> • zgony • ciężkie zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, tj. OHSS, utrata ciąży, poronienie, ciąża mnoga, zmiany parametrów chemicznych i hematologicznych, immunogenność • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-müllerian hormone*), βhCG – podjednostka β gonadotropiny kosmówkowej (ang. β *human chorionic gonadotropin*); COS – kontrolowana stymulacja jajn ków (ang. *controlled ovarian stymulation*); FOL ALFA – folitropina alfa; FOL DELTA – folitropina delta; FSH – hormon folikulotropowy, folitropina (ang. *follicle-stimulating hormone*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropinę (ang. *gonadotropin-releasing hormone);* hCG – gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*); ICSI – docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemn ka (ang. ang. *intracytoplasmic sperm injection*); IVF – zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *in vitro fertilization*); mITT – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*); OHSS – zespół nadmiernej stymulacji jajn ków (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*); PP – populacja zgodna z protokołem (*per protocol);* USG – badanie ultrasonograficzne
* Zgodnie z dokumentem EMA 2017 mediana czasu ekspozycji na folitropinę delta w cyklach I-III wyniosła 9 dni.

Szczegółowy opis wskazanych badań znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 3.7.

Poniżej zamieszczono opisy niektórych współczynników, które wykorzystano w badaniach włączonych do AKL.

Tabela 20. Skale i niektóre współczynniki wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy

Nazwa skali/ współczynnika	Opis skali/współczynnika	Definicja poprawy
Trwająca ciąża	obecność co najmniej 1 wewnątrzmacicznego żywego płodu 10-11 tygodni po przeniesieniu	częstsze występowanie
Wskaźnik utrzymującej się implantacji	liczba zarodków wewnątrz macicy 10-11 tygodni po implantacji podzielona przez liczbę implantowanych blastocyst	wyższa wartość wskaźn ka
hCG	pozytywny wynik testu na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej 13-15 dni po implantacji, zgodnie z zakresami wartości referencyjnych w lokalnych laboratoriach	zwiększenie częstości wyniku pozytywnego

Nazwa skali/ współczynnika	Opis skali/współczynnika	Definicja poprawy
Wskaźnik implantacji	liczba wewnątrzmacicznych pęcherzyków ciążowych 5-6 tygodni po implantacji, podzielona przez liczbę implantowanych blastocyst	wyższa wartość wskaźn ka
Wskaźnik zapłodnienia	liczba oocytów z 2 przedjądrzami (ang. *pronuclei*) podzielona przez liczbę pobranych oocytów	wyższa wartość wskaźn ka
Odpowiedź jajników	uzyskanie od 8 do 14 oocytów	zwiększenie wyniku

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej ESTHER-1 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration oceniając ryzyko błędu na niskie w 6 z 7 domen oraz niemożliwe do określenia w domenie dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów. Nie oceniono badania ESTHER-2 ze względu na brak randomizacji w badaniu (badanie oceniono w skali Jadada). Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdz. 3.7.5 AKL.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badania dokonanej przez wnioskodawcę. Wyniki własnej oceny jakości badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	ESTHER-1
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie*
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane zaadresowane	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie
Inne czynniki	Niskie
Ogólna jakość	**Niskie ryzyko błędu (6^)**

*ocena różna względem oceny wnioskodawcy
^sposób przedstawienia oceny jakości badania w AKL wnioskodawcy: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania)

Analitycy Agencji mają odmienne zdanie od wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w obszarze dotyczącym zaślepienia badaczy i pacjentów. W publikacjach z badania ESTHER-1 nie zastosowano zaślepienia chorych pod względem stosowanego leczenia. Wiąże się to z ryzykiem popełnienia subiektywnego błędu systematycznego w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, np. reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Ocena punktów końcowych została również wykonana przez zaślepiony komitet oceniający.

Nie można całkowicie wykluczyć, że pacjenci nie rozmawiali o przydziale do grupy z badaczami. Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji EMA 2017 wnioskodawca podjął jednak wszystkie możliwe środki zaradcze, aby utrzymać zaślepienie wśród badaczy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT badanie ESTHER-2 powinno być ocenione za pomocą kwestionariusza NOS. Wnioskodawca nie przedstawił takiej oceny, więc ocena w skali NOS została opracowana przez analityków Agencji – Tabela 22. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 9. Badanie oceniono na 7 punktów ze względu na brak publikacji charakterystyki pacjentów na początku badania i oceny czynników zakłócających.

Tabela 22 Ocena jakości badania ESTHER-2 wg kwestionariusza NOS^

Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych		
1	2	3	4		1	2	3
Pacjentki, u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu RCT – ESTHER-1 (a*)	Pacjenci dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	Wiarygodna dokumentacja medyczna (a*)	Tak (a*)	Brak charakterystyki pacjentów włączonych do badania (brak punktacji)	Tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby (a*)	Tak, średni czas między 1. dniem stymulacji w cyklu II i 1. dniem stymulacji w cyklu III wynosił 107 dni w grupie badanej i 103 dni w grupie kontrolnej (a*)	Niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie (liczba pacjentów, którzy nie ukończyli cyklu stymulacji <5% dla cyklu II i III; b*)

^ Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.
a*, b* - oznacza wybór odpowiedzi spośród (a-d), gwiazdka – oznacza przyznanie pozytywnej oceny w danym punkcie.

Badanie ESTHER-2 w AKL oceniono za pomocą skali Jadada na 3/5 punktów z uwagi na brak zaślepienia w badaniu. W badaniu ESTHER-2 nie przeprowadzono randomizacji, ale wnioskodawca wskazał na podstawie dokumentu 2017, że przydział chorych do grup w każdym powtarzanym cyklu stymulacji był taki sam jak w przypadku badania ESTHER-1. Badanie ESTHER-2 nie zostało opisane jako badanie randomizowane i w związku z powyższym analitycy Agencji nie przyznali mu punktów za randomizację w tej skali. Badanie ESTHER-2 oceniono w skali Jadada na 1/5 punktów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 55 AKL wnioskodawcy):

- brak publikacji w formie pełnotekstowej części wyników z badania ESTHER-1 – do analizy włączono dodatkowe wyniki pochodzące z m.in. z dokumentu *EMA 2017*;
- brak pełnotekstowej publikacji z badania ESTHER-2 (badanie niezakończone) – wyniki opracowano na podstawie danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Buur Rasmussen 2016,* publikacji *EMA 2017* i w dokumencie *EU-CTR 2013-001616-30*;
- brak zaślepienia pacjentów w badaniu ESTHER-1 skutkował ryzykiem popełnienia subiektywnego błędu systematycznego w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, np. reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Ocena punktów końcowych została również wykonana przez zaślepiony komitet oceniający;
- brak randomizacji w badaniu ESTHER-2. Do badania włączano pacjentki, które zakończyły badanie i u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu ESTHER-1 i zachowywano przydział do grup taki sam jak w badaniu ESTHER-1;
- badanie ESTHER-1 zaprojektowano w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do pierwotnych punktów końcowych. Badania nie zaprojektowano w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w podgrupach chorych oraz w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych. W dokumencie EMA 2017 podkreślono jednak, że 4 punkty drugorzędowe (pozytywny wynik testu na obecność gonadotropiny kosmówkowej, ciąża kliniczna, ciąża żywa i wskaźnik implantacji) uznano za uzupełniające w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority;*
- dawkę folitropiny w badaniu ESTHER-2 dobierano na podstawie odpowiedzi jajników w I cyklu stymulacji z badania ESTHER-1 (np. gdy w I cyklu uzyskano mniej niż 4 oocyty dawkę FOL DELTA zwiększano o 50%). W konsekwencji w badaniu *ESTHER-2* u niewielkiej grupy kobiet stosowano folitropinę delta również w dawkach niższych i wyższych od dawek stosowanych w badaniu *ESTHER-1* tj. 12 µg/dobę.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w publikacji badania ESTHER-1 nie odnaleziono uzasadnienia wyboru wartości granicznej -8,0% dla różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych z badania ESTHER-1. Pomimo intensywnej dyskusji dotyczącej zasadności przyjęcia tej wartości granicznej podczas oceny leku przez EMA, została ona zaakceptowana przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committe for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) (EMA 2017);

- do badania ESTHER-1 włączano jedynie kobiety mające regularne cykle miesiączkowe trwające 24-35 dni (przypuszczalnie cykle owulacyjne). Kobiety z zespołem wielotorbielowatych jajników (łac. *syndroma ovariorum policysticum*, ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS), schorzenia często leczonego z użyciem IVF, włączano do badania tylko pod warunkiem cykli owulacyjnych. Odpowiednia informacja odnośnie braku badań przeprowadzonych u kobiet z PCOS bez owulacji została zawarta w ChPL Rekovelle: „Nie badano pacjentek z zespołem policystycznych jajników, u których nie występuje owulacja. Pacjentki z zespołem policystycznych jajników, u których występuje owulacja, były włączone do badań klinicznych";
- dawka początkowa folitropiny delta w badaniu ESTHER-1 była ustalana indywidualnie do pacjentki, natomiast dawka folitropiny alfa była ustalona na jednym poziomie dla wszystkich pacjentek z tej grupy (150 j.m. FSH na dobę) – brak możliwości dostosowania dawki początkowej w grupie kontrolnej, co jest istotne w przypadku starszych pacjentek, u których dawka początkowa z badania mogła być niewystarczająca.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 28 AKL wnioskodawcy):

- w AKL przedstawiono dodatkowo wyniki dostępne dla pojedynczych grup lub przedstawione łącznie dla wszystkich cykli (brak możliwości wykonania obliczeń statystycznych);
- istniały rozbieżności między niektórymi danymi dla badania ESTHER-1 z publikacji Nyboe Andersen 2017 i danymi przedstawionymi w dokumencie EMA 2017, wynikami własnych obliczeń oraz p-wartościami wskazanymi przez autorów badania;
- niepełne dane dotyczące cykli krioprezerwowanych, ponieważ wyniki z badania są nadal zbierane (brak możliwości wyciągnięcia ostatecznych wniosków dla tych cykli);
- w badaniach włączonych do analizy brak jest oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia związaną ze stanem zdrowia;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem komparatorów.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak oceny jakości badania ESTHER-2 z zastosowaniem kwestionariusza NOS przez wnioskodawcę;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących folitropinę delta z komparatorami innymi niż folitropina alfa tj. folitropiną beta, koryfolitropiną alfa, urofolitropiną i menotropiną, we wnioskowanej populacji chorych. Zebrane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentek z niepłodnością oraz przegląd dostępny w wytycznych NICE z 2013 r. oparty na przeglądzie systematycznym z 2011 r. wskazują na podobną skuteczność gonadotropin bez względu na ich rodzaj [NICE 2013]. Podobna skuteczność stosowanych w Polsce gonadotropin została również potwierdzona opiniami ekspertów klinicznych. Analitycy Agencji przychylają się do opinii wnioskodawcy, zgodnie z którą porównanie z komparatorami innymi niż folitropina alfa byłoby obarczone dużą niepewnością. Niemniej należy wskazać, iż w dotychczas analizowanych w Agencji wnioskach refundacyjnych dla gonadotropin przeprowadzono analizy porównawcze ze wszystkim wybranymi komparatorami. W niniejszej analizie wnioskodawca powołuje się na przegląd systematyczny z 2011 r. Biorąc pod uwagę, iż od jego publikacji minęło 7 lat i nie była w nim analizowana terapia z zastosowaniem folitropiny delta, zasadnym, zdaniem analityków Agencji, wydaje się przeprowadzenie jego aktualizacji lub powołanie się na bardziej aktualne dowody naukowe.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z AKL wnioskodawcy. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie (IS).

Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia (brak generycznych, bądź specyficznych dla wnioskowanego wskazania skal dotyczących oceny jakości życia).

Punkty końcowe związane z ciążą

Celem badania *ESTHER-1* było wykazanie nie mniejszej skuteczności folitropiny delta względem folitropiny alfa w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych – odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji. Hipoteza *non-inferiority* została spełniona, jeżeli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy między grupami w przypadku obu pierwszorzędowych punktów końcowych wynosiła powyżej -8,0% (np. -7,9%) w populacji mITT i PP dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych.

W badaniu *ESTHER-1* częstość występowania trwającej ciąży, zdefiniowana jako obecność co najmniej 1 wewnątrzmacicznego żywego płodu 10-11 tygodni po przeniesieniu, wynosiła 30,7% w grupie badanej i 31,6% w grupie kontrolnej w populacji mITT (OR=0,96; 95%CI: 0,76; 1,21; p=0,71) i odpowiednio 31,8% oraz 32,6% w populacji PP (OR=0,96; 95%CI: 0,76; 1,22; p=0,76) – brak różnicy IS. Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania, dolne granice przedziału ufności dla różnicy między grupami były powyżej wartości granicznej dla hipotezy *non-inferiority* (dla populacji mITT i PP), tj. powyżej -8,0%, co oznacza, że folitropina delta jest nie mniej skuteczna niż folitropina alfa pod względem częstości występowania trwającej ciąży.

Wskaźnik utrzymującej się implantacji w badaniu ESTHER-1, analizowany u chorych, u których wykonano przeniesienie, zdefiniowano jako liczbę wewnątrzmacicznych płodów zdolnych do życia 10-11 tygodni po przeniesieniu podzieloną przez liczbę przenoszonych blastocyst. W populacji PP transfer wykonano łącznie u 1074 chorych, implantując łącznie 1111 blastocyst, a w populacji mITT transfer wykonano u 1122 chorych, implantując 1169 blastocyst. Wskaźnik utrzymującej się implantacji w populacji mITT wyniósł 35,2% w grupie badanej i 35,8% w grupie kontrolnej (OR=0,98; 95%CI: 0,77; 1,24; p=0,84), a w populacji PP odpowiednio 36,2% i 36,9% (OR=0,97; 95%CI: 0,76; 1,24; p=0,79) – brak różnicy IS. Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania, granice przedziału ufności dla różnicy między grupami były powyżej wartości granicznej dla hipotezy *non-inferiority* (dla populacji mITT i PP), tj. powyżej -8,0%, co oznacza, że folitropina delta jest nie mniej skuteczna niż folitropina alfa pod względem wskaźnika utrzymującej się implantacji.

Nie wykazano IS różnic między grupami w zakresie drugorzędowych punktów końcowych związanych z ciążą, tj. częstości występowania kobiet, które urodziły, co najmniej 1 żywe dziecko, częstości występowania kobiet, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie, częstości występowania pozytywnego wyniku testu hCG, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania żywej ciąży, wskaźnika implantacji, średniej masy urodzeniowej żywych noworodków oraz średniego wieku ciążowego wszystkich żywych noworodków. Skumulowany wskaźnik żywych urodzeń po 3 cyklach stymulacji (po wykluczeniu cykli krioprezerwowanych) wynosił 43,9% w grupie stosującej folitropiny delta i 44,5% w grupie kontrolnej.

Częstość występowania trwającej ciąży oraz wskaźnik utrzymującej się implantacji oceniano także po II i III cyklu COS w badaniu *ESTHER-2*. Różnice między grupami dla obu punktów końcowych nie były IS zarówno w cyklu II COS, jak i cyklu III

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – pierwszorzędowe punkty końcowe

Badanie (publikacja)	Cykl COS	n(%)/ N		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*
		Folitropina delta	Folitropina alfa			

Badanie (publikacja)	Cykl COS	n(%)/ N		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*
		Folitropina delta	Folitropina alfa			
Częstość występowania trwającej ciąży (populacja mITT)[a]						
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Cykl I	204 (30,7) /665	209 (31,6) /661	0,96 (0,76; 1,21) p=0,71	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,71	-0,9% (-5,9%; 4,1%)^
ESTHER-2 (ab.konf. Havelock 2017)	Cykl II	70 (27,8) /252	67 (25,7) /261	1,11 (0,75; 1,65) p=0,59	0,02 (-0,06; 0,10) p=0,59	b/d
	Cykl III	26 (27,4) /95	26 (28,0) /93	0,97 (0,51; 1,84) p=0,93	-0,01 (-0,13; 0,12) p=0,93	b/d
Częstość występowania trwającej ciąży (populacja PP)[a]						
ESTHER-1 (EMA 2017)	Cykl I	198 (31,8) /623	206 (32,6) /632	0,96 (0,76; 1,22) p=0,76	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,76	-0,9% (-6,0%; 4,3%)^
Skumulowany wskaźnik trwającej ciąży (po wykluczeniu cykli krioprezerwowanych)[a]						
ESTHER-1 i ESTHER-2 (ab. konf. Havelock 2017)	Cykle I-III	300 (45,1) /665	302 (45,7) /661	0,98 (0,79; 1,21) p=0,83	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,83	b/d
Utrzymująca się implantacja (populacja mITT)[b]						
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Cykl I	206 (35,2) /585**	209 (35,8) /584**	0,98 (0,77; 1,24) p=0,84	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,84	-0,6% (-6,1%; 4,8%) ***
ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)	Cykl II	73 (28,7) /254**	69 (25,5) /271**	1,18 (0,80; 1,74) p=0,40	0,03 (-0,04; 0,11) p=0,40	b/d
	Cykl III	33 (25,0) /132**	35 (28,9) /121**	0,82 (0,47; 1,43) p=0,48	-0,04 (-0,15; 0,07) p=0,48	b/d
Utrzymująca się implantacja (populacja PP)[b]						
ESTHER-1 (EMA 2017)	Cykl I	200 (36,2) /553**	206 (36,9) /558**	0,97 (0,76; 1,24) p=0,79	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,79	-0,009 (-6,5%; 4,7%) ***
Kobiety, które urodziły co najmniej 1 żywe dziecko (populacja mITT)						
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Cykl I	198 (29,8) /665^	203 (30,7) /661^^	0,96 (0,76; 1,21) p=0,71	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,71	-0,9% (-5,8%; 4,0%)
Skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka (po wykluczeniu cykli krioprezerwowanych)						
ESTHER-1 i ESTHER-2 (ab.konf. Havelock 2017)	Cykl I-III	292 (43,9) /665	294 (44,5) /661	0,98 (0,79; 1,21) p=0,84	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,84	b/d
Kobiety, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie (populacja mITT)						
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Cykl I	198 (29,8) /665[#]	201 (30,4) /661[##]	0,97 (0,77; 1,23) p=0,80	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,80	-0,6% (-5,5%; 4,3%)
Częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG (populacja mITT)[c]						
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Cykl I	257 (38,6) /665	266 (40,2) /661	0,94 (0,75; 1,17) p=0,55	-0,02 (-0,07; 0,04) p=0,55	-1,5% (-6,8%; 3,7%)
ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)	Cykl II	95 (37,7) /252	87 (33,3) /261	1,21 (0,84; 1,74) p=0,30	0,04 (-0,04; 0,13) p=0,3	b/d
	Cykl III	40 (42,1) /95	34 (36,6) /93	1,26 (0,70; 2,27) p=0,44	0,06 (-0,08; 0,19) p=0,44	b/d
Częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG (populacja PP)[c]						
ESTHER-1	Cykl I	249 (40,0)	262 (41,5)	0,94 (0,75; 1,18)	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,59	b/d (-6,9%; 3,9%)

Badanie (publikacja)	Cykl COS	n(%)/ N		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*
		Folitropina delta	Folitropina alfa			
(EMA 2017)		/623	/632	p=0,59		
Częstość występowania ciąży klinicznej (populacja mITT)[d]						
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Cykl I	232 (34,9) /665	241 (36,5) /661	0,93 (0,75; 1,17) p=0,55	-0,02 (-0,07; 0,04) p=0,55	-1,5% (-6,6%; 3,6%)
ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)	Cykl II	82 (32,5) /252	79 (30,3) /261	1,11 (0,77; 1,61) p=0,58	0,02 (-0,06; 0,10) p=0,58	b/d
	Cykl III	31 (32,6) /95	30 (32,3) /93	1,02 (0,55; 1,87) p=0,96	0,004 (-0,13; 0,14) p=0,96	b/d
Częstość występowania ciąży klinicznej (populacja PP)[d]						
ESTHER-1 (EMA 2017)	Cykl I	249 (40) /623	262 (41,5) /632	0,94 (0,75; 1,18) p=0,59	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,61	b/d (-6,9%; 3,9%)
Częstość występowania żywej ciąży (populacja mITT)[e]						
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Cykl I	211 (31,7) /665	221 (33,4) /661	0,93 (0,74; 1,16) p=0,51	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,51	-1,6% (-6,7%; 3,4%)
ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)	Cykl II	74 (29,4) /252	71 (27,2) /261	1,11 (0,76; 1,63) p=0,59	0,02 (-0,06; 0,10) p=0,59	b/d
	Cykl III	26 (27,4) /95	27 (29,0) /93	0,92 (0,49; 1,74) p=0,80	-0,02 (-0,15; 0,11) p=0,8	b/d
Częstość występowania żywej ciąży (populacja PP)[e]						
ESTHER-1 (EMA 2017)	Cykl I	205 (32,9) /623	217 (34,3) /632	0,94 (0,74; 1,19) p=0,59	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,59	b/d (-6,7%; 3,7%)
Wskaźnik implantacji (populacja mITT)[f]						
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Cykl I	233 (39,8) /585###	241 (41,3) /584###	0,94 (0,75; 1,19) p=0,62	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,62	-1,4% (-7,0%; 4,2%)
ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)	Cykl II	88 (34,6) /254###	83 (30,6) /271###	1,2 (0,83; 1,73) p=0,33	0,04 (-0,04; 0,12) p=0,33	b/d
	Cykl III	38 (28,8) /132###	39 (32,2) /121###	0,85 (0,50; 1,45) p=0,55	-0,03 (-0,15; 0,08) p=0,55	b/d
Wskaźnik implantacji (populacja PP)[f]						
ESTHER-1 (EMA 2017)	Cykl I	226 (40,9) /553###	237 (42,5) /558###	0,94 (0,74; 1,19) p=0,59	-0,02 (-0,07; 0,04) p=0,59	b/d (-7,4%; 4,1%)

wartości p w kolumnach OR i RD – obliczenia własne
*wartość wskazana przez autorów badania
**liczba przeniesionych blastocyst
***hipoteza non-inferiority została spełniona, dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosiła powyżej -8,0%
^wartość wskazana przez autorów badania
^^łącznie urodziło się 201 dzieci, w tym 195 pojedynczych noworodków i 6 bliźniąt
^^^łącznie urodziło się 208 dzieci, w tym 196 pojedynczych noworodków i 12 bliźniąt
#w tym 195 pojedynczych noworodków i 6 bliźniąt
##w tym 196 pojedynczych noworodków i 9 bliźniąt
###N – liczba przeniesionych blastocyst
[a] obecność co najmniej 1 wewnątrzmacicznego żywego płodu 10-11 tygodni po przeniesieniu
[b] liczba wewnątrzmacicznych płodów zdolnych do życia 10-11 tygodni po przeniesieniu podzielona przez liczbę przenoszonych blastocyst
[c]na podstawie badania krwi wykonywanego 13-15 dni po transferze blastocysty
[d]obecność co najmniej 1 pęcherzyka ciążowego 5-6 tygodni po przeniesieniu
[e]występowanie co najmniej 1 wewnątrzmacicznego pęcherzyka ciążowego z wykrywalnym biciem serca, 5-6 tygodni po przeniesieniu
[f]liczba pęcherzyków ciążowych 5-6 tygodni po przeniesieniu, podzieloną przez liczbę przeniesionych blastocyst
hCG – gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*)

W AKL (rozdz. 3.9.1) znajdują się dodatkowo wyniki w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych dla podgrup wydzielonych ze względu na charakterystykę chorych. Należy jednak podkreślić, że w publikacji EMA 2017 wskazano, że badanie ESTHER-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach.

Dodatkowo w AKL znajdują się wyniki w zakresie ciągłych punktów końcowych dotyczących ciąży (rozdz. 3.9.2.3 oraz 3.9.2.4).

Punkty końcowe związane z odpowiedzią jajników i embriologią

W zakresie oceny punktów końcowych związanych z odpowiedzią jajników i embriologią otrzymano następujące wyniki (szczegóły przedstawiono w AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.9.3, str. 95-133):

- W badaniu ESTHER-1 (cykl I) wykazano różnicę IS w zakresie czasu trwania stymulacji jajników w I cyklu stymulacji (p <0,001 wg obliczeń własnych i p=0,062 wg autorów badania). Przewagę IS odnotowano w zakresie średniej dawki całkowitej zastosowanej folitropiny w I i II cyklu stymulacji. W badaniu ESTHER-1 wynosiła ona 90,0 µg w grupie badanej i 103,7 µg w grupie kontrolnej (p<0,001 wg obliczeń własnych i autorów badania).
- W badaniu ESTHER-1 badacze byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia. Mogli oni poprosić o dostosowanie dawki w obu badanych grupach na podstawie oceny wyników domacicznego badania ultrasonograficznego lub odpowiedzi pęcherzykowej. Dawka folitropiny delta była ustalona na stałym poziomie podczas trwania stymulacji, dlatego nie wdrożono dostosowania dawki u chorych w grupie badanej. Dawka folitropiny alfa mogła zostać obniżona lub zwiększona do dawki maksymalnej wynoszącej 450 j.m. Nie stwierdzono różnicy IS w zakresie liczby kobiet, u których badacz poprosił o dostosowanie dawki. Zgodnie z protokołem badania dostosowanie dawki wdrożono jedynie w grupie kontrolnej (u 36,8% kobiet), dlatego różnica między grupami w tym przypadku była IS (p < 0,001) (patrz rozdz. 3.9.3.2 i 3.9.3.3 AKL, str. 97-100).
- Docelową odpowiedź jajników w badaniu ESTHER-1 zdefiniowano jako uzyskanie od 8 do 14 oocytów. U chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania oocytów odpowiedź tę uzyskano u 275 (43,3%) chorych w grupie badanej i 247 (38,4%) chorych w grupie kontrolnej. Samodzielnie obliczone wartość p=0,08 między grupami wskazuje na brak różnicy IS pomiędzy grupami, natomiast wartość p=0,019 podana przez autorów badania wskazuje na różnicę IS na korzyść interwencji badanej. Nieprawidłową odpowiedź jajników (<4 lub ≥15 oocytów) u chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków stwierdzono u 26,6% chorych w grupie badanej i 31,3% chorych w grupie kontrolnej. Mniej niż 4 lub co najmniej 20 oocytów osiągnięto u odpowiednio 14,5% w grupie badanej vs 18,4% chorych z grupy kontrolnej. Dla obu tych punktów końcowych różnice między grupami nie były IS wg obliczeń analityków, jednak wartości wskazane przez autorów publikacji wskazują na występowanie IS, na korzyść badanej interwencji (odpowiednio p=0,001 i p=0,002). Pełna analiza w zakresie odpowiedzi jajników znajduje się w AKL w rozdz. 3.9.3.4 (str. 100-105).
- W badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2 nie wykazano IS różnicy w zakresie wskaźnika zapłodnienia zdefiniowanego jako liczba oocytów z 2 przedjądrzami (ang. *pronuclei*) podzielona przez liczbę pobranych oocytów w poszczególnych cyklach (szczegółowe wyniki znajdują się w AKL w rozdz. 3.9.3.11, str. 119-120).
- W badaniu ESTHER-1 nie wykazano IS różnicy w zakresie średniej liczby zarodków i średniej liczby zarodków dobrej jakości w 3. dniu między grupami. W badaniu *ESTHER-2* w II cyklu COS, u kobiet z pobranymi oocytami wykazano IS większą liczbę zarodków i liczbę zarodków dobrej jakości na korzyść grupy badanej (odpowiednio p=0,004 i p=0,02). W III cyklu COS nie odnotowano między grupami różnic IS w odniesieniu do całkowitej liczby zarodków w 3. dniu i liczby zarodków dobrej jakości (szczegółowe wyniki znajdują się w AKL w rozdz. 3.9.3.12 i 3.9.13, str. 119-120).
- W raporcie wnioskodawcy znajdują się dodatkowo wyniki w zakresie wskaźnika zapłodnienia, średniej liczby zarodków, liczby i rozmiaru pęcherzyków podczas stymulacji, przerwania cyklu lub zastosowanie agonisty GnRH w związku z wystąpieniem nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację jajników, liczby pobranych oocytów, częstości pobrania oocytów, liczby zapłodnionych oocytów, liczby oocytów w metafazie II, liczby blastocyst, krioprezerwacji blastocyst, przeniesienia blastocyst, liczby przeniesionych blastocyst oraz krążących substancji hormonalnych i białek. Nie wykazano różnic IS pomiędzy badanymi grupami w zakresie powyższych punktów końcowych poza kilkoma pojedynczymi wynikami na poziomie IS. Nie miały one jednak istotnego wpływu na wnioskowanie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa folitropiny delta została przeprowadzona w badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2.

Śmiertelność

W badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2 nie odnotowano zgonów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i zdarzenie niepożądane inne niż ciężkie

W publikacji EMA 2017 częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia przedstawiono łącznie dla skumulowanych cykli COS I-III w badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2. Ponieważ część chorych poddawana była więcej niż 1 cyklowi, odstąpiono od określenia IS odnośnie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 20 (2,0%) chorych w grupie badanej i 15 (1,5%) chorych w grupie kontrolnej. Do raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: zakażenia po zabiegu, zmienność emocjonalna, zaburzenia żołądka i jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, kamica nerkowa, krwawienia w czasie ciąży, spontaniczne poronienie, ciąża biochemiczna, ciąża pozamaciczna, zagrażające poronienie, niepowściągliwe wymioty ciężarnych, wymioty u ciężarnych, OHSS, skręt przydatków oraz krwawienia po zabiegu.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 15 chorych (1,5%) w grupie folitropiny delta i 14 chorych (1,4%) w grupie kontrolnej w badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2. Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do przedwczesnego zakończenia leczenia, zdarzenia te wystąpiły po zakończonej stymulacji i prowadziły do kancelacji transferu blastocysty lub kancelacji ostatecznego dojrzewania pęcherzyków. OHSS był najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania transferu blastocysty i dotyczył 7 (0,7%) chorych w grupie badanej i 9 (0,9%) chorych w grupie kontrolnej.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i zdarzenie niepożądane inne niż ciężkie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	n(%)/ N		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			Folitropina delta	Folitropina alfa		
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Cykl I-III	20 (2,0) /1012*	15 (1,5) /1015*	nd**	nd**
Zdarzenia niepożądane						
ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)	Zdarzenie niepożądane inne niż ciężkie ogółem	Cykl II	118 (46,8) /252	123 (47,1) /261	0,99 (0,70; 1,40) p=0,95	-0,003 (-0,09; 0,08) p=0,95
		Cykl III	46 (48,4) /95	42 (45,2) /93	1,14 (0,64; 2,02) p=0,65	0,03 (-0,11; 0,18) p=0,65
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia						
ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Cykl I-III	15 (1,5) /1012*	14 (1,4) /1015*	nd**	nd**
	OHSS prowadzący do przerwania leczenia					

wartości p w kolumnach OR i RD – obliczenia własne
*N – liczba cykli
** ponieważ część chorych poddawana była więcej niż 1 cyklowi stymulacji, odstąpiono od wykonywania obliczeń pozwalających na określenie IS różnic między grupami w badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2

Działania niepożądane

W zakresie działań niepożądanych ogółem oraz najczęściej występujących działań niepożądanych w I (badanie ESTHER-1) i/lub II oraz III cyklu COS (badanie ESTHER-2) nie odnotowano różnic IS pomiędzy badanymi grupami.

Wyniki dotyczące działań niepożądanych występujących u ≥5% pacjentek w którymkolwiek ramieniu w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – działania niepożądane

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	n (%)/N		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			Folitropina delta	Folitropina alfa		
Działania niepożądane						
ESTHER-1 (EMA 2017)	Działania niepożądane ogółem	Cykl I	113 (17,0) /665	91 (13,8) /661	1,28 (0,95; 1,73) p=0,10	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,10
Zaburzenia układu nerwowego						
ESTHER-1 (EMA 2017)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Cykl I	37 (5,6) /665	33 (5,0) /661	1,12 (0,69; 1,82) p=0,64	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,64
ESTHER-2 (EMA 2017)		Cykl II	9 (3,6) /252	13 (5,0) /261	0,71 (0,30; 1,68) p=0,43	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,43
ESTHER-1 (EMA 2017)	Ból głowy	Cykl I	35 (5,3) /665	30 (4,5) /661	1,17 (0,71; 1,93) p=0,54	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,54
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
ESTHER-1 (EMA 2017)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	Cykl I	67 (10,1) /665	65 (9,8) /661	1,03 (0,72; 1,47) p=0,88	0,002 (-0,03; 0,03) p=0,88
ESTHER-2 (EMA 2017)		Cykl II	16 (6,3) /252	25 (9,6) /261	0,64 (0,33; 1,23) p=0,18	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,18

wartości p w kolumnach OR i RD – obliczenia własne

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Nie odnotowano różnic IS w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania raportowanych w badaniach ESTHER-1 i/lub ESTHER-2, tj. OHSS (ogółem i o stopniu nasilenia umiarkowanym/ciężkim), wczesnej utraty ciąży zdefiniowanej jako brak obecności płodu zdolnego do życia w czasie wizyty kontrolnej 10-11 tygodni po transferze blastocysty u kobiet, u których wykazano uprzednio pozytywny wynik testu na obecność hCG w surowicy, późnej utraty ciąży zdefiniowanej jako obecność żywego płodu w czasie wizyty kontrolnej, ale brak urodzenia żywego dziecka, poronienia, ciąży mnogiej, częstości występowania przeciwciał anty-FSH, zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym oraz błędów medycznych. W badaniu ESTHER-2 ocena immunogenności stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Według opinii EMA otrzymane wyniki wskazują na niską immunogenność folitropiny delta, ponieważ obecność przeciwciał anty-FSH była przejściowa, bez istotnych klinicznie konsekwencji. Zgodnie ze standardowym postępowaniem w przypadku białek terapeutycznych otrzymywanych metodami biotechnologicznymi EMA rekomenduje kontynuację oceny immunogenności i jej konsekwencji klinicznych po zarejestrowaniu folitropiny delta (EMA 2017).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 3.10.4 (str. 144-168).

W raporcie przedłożonym przez wnioskodawcę znajdują się szczegółowe dane dotyczące częstości występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2 (rozdz. 3.10.4.1). Przedstawiono również wyniki dotyczące częstości występowania najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie, tj. ból głowy, wymioty w ciąży, ciąża biochemiczna, krwawienie w czasie ciąży, spontaniczne poronienie, ból miednicy, dyskomfort w obrębie miednicy oraz ból proceduralny (rozdz. 3.10.6). Wyniki na poziomie IS wykazano jedynie w zakresie dyskomfortu w obrębie miednicy w cyklu III i wskazywały one na korzyść badanej interwencji.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Rekovelle:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Rekovelle (zgłaszanych często [≥1/100 do <1/10]) należą: ból głowy, dolegliwości w obrębie miednicy, OHSS, ból miednicy, nudności, ból przydatków i macicy oraz uczucie zmęczenia. Częstość występowania powyższych zdarzeń niepożądanych może różnić się w zależności od cyklu leczenia.

Zdarzenia niepożądane występujące niezbyt często to: zmiany nastroju, senność, zawroty głowy, biegunka, wymioty, zaparcie, dyskomfort w jamie brzusznej, krwawienie z pochwy, ból piersi oraz tkliwość piersi.

Jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania folitropiny delta ChPL Rekovelle porusza następujące kwestie:

- produkt leczniczy Rekovelle zawiera silnie działającą substancję gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane, i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają gruntowną wiedzę i doświadczenie w zakresie niepłodności i jej leczenia;
- leczenie gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu przez lekarza prowadzącego i wspomagający personel medyczny oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. Bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego Rekovelle wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG, lub USG w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu w surowicy krwi. Dawka produktu leczniczego Rekovelle jest ustalana indywidualnie dla każdej pacjentki, aby uzyskać reakcję jajników o korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności. Stopień reakcji na podawanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentek. U niektórych pacjentek reakcja może być niewystarczająca, a u innych nadmierna;
- przed rozpoczęciem leczenia należy określić przyczyny niepłodności pary oraz ocenić przypuszczalne przeciwwskazania do zachodzenia w ciążę. W szczególności należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy i hiperprolaktynemii, oraz zastosować odpowiednie leczenie;
- nie zaleca się wykorzystywania pomiarów uzyskanych za pomocą testów diagnostycznych innych niż ELECSYS AMH Plus immunoassay firmy Roche do ustalania dawki produktu leczniczego Rekovelle, ponieważ aktualnie nie ma standaryzacji dostępnych testów AMH;
- u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych może wystąpić powiększenie jajników oraz ryzyko rozwoju OHSS. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu leczniczego Rekovelle, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia minimalizuje częstość występowania takich zdarzeń.

Podawanie folitropiny delta nie jest zalecane w ciąży. Zgodnie z ChPL Rekovelle w praktyce klinicznej nie odnotowano teratogennego wpływu kontrolowanej stymulacji jajników z zastosowaniem gonadotropin. Brak jest danych dotyczących nieumyślnego podania produktu leczniczego Rekovelle kobietom w ciąży.

Baza WHO

W AKL podano, że na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 5 lutego 2018 r. odnaleziono dane na temat 3 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia folitropiną delta (Rekovelle). Wszystkie zdarzenia dotyczyły zaburzeń układu rozrodczego i piersi. W wyniku weryfikacji i aktualizacji wyszukiwania przez analityków Agencji 23.07.2018 r. nie odnaleziono dodatkowych zgłoszeń dotyczących wnioskowanego leku.

Baza ADRR

Analitycy Agencji dokonali również aktualizacji wyszukiwania zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 11 zgłoszeniach informujących o 11 zdarzeniach niepożądanych dotyczących zaburzeń układu rozrodczego i piersi, 1 zdarzeniu niepożądanym dotyczącym urazów, zatruć i powikłań po zabiegach oraz 1 zgłoszeniu dotyczącym zaburzeń ze strony układu pokarmowego (dane aktualne na dzień 23.07.2018 r. zbierane do czerwca 2018 r.).

EMA

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

FDA

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej FDA.

URPLWMIPB

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPLWMIPB.

4.3. **Komentarz Agencji**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca podjął się przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej stosowania folitropiny delta u dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków, z substancjami czynnymi, które obecnie są finansowane w Polsce w kontrolowanej stymulacji jajników: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, urofolitropina i menotropina. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji: badanie ESTHER-1 oraz jego kontynuację – badanie ESTHER-2. Badanie ESTHER-1 stanowiło randomizowaną, kontrolowaną, wieloośrodkową, międzynarodową próbę kliniczną z zaślepieniem oceniającego, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta w porównaniu z folitropiną alfa stosowanych w pierwszym cyklu kontrolowanej stymulacji jajników. W badaniu ESTHER-2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w drugim i trzecim cyklu stymulacji u kobiet, u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu ESTHER-1. Celem tego badania była ocena immunogenności folitropiny delta i folitropiny alfa (pierwszorzędowy punkt końcowy).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących folitropinę delta z pozostałymi komparatorami tj. folitropiną beta, koryfolitropiną alfa, urofolitropiną i menotropiną we wnioskowanej populacji chorych. Wnioskodawca odstąpił od próby wykonania porównania pośredniego, wskazując, iż zebrane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia omawianego wskazania oraz przegląd dostępny w wytycznych NICE z 2013 r. wskazują na podobną skuteczność gonadotropin bez względu na ich rodzaj. W analizach dotyczących innych gonadotropin ocenianych przez Agencję, jako komparatory wskazywano również inne leki, tj. [redacted], dla których przeprowadzono pełne analizy porównawcze (patrz rozdz. 3.6).

Należy zwrócić uwagę, że w odnalezionych badaniach populacja była szersza niż wskazana we wniosku i zarejestrowanym wskazaniu dla analizowanego leku. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Rekovelle jest wskazany do stosowania w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu, takim jak zapłodnienie pozaustrojowe lub wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej. W badaniu ESTHER-1 uczestniczyły kobiety poddane pierwszemu cyklowi stymulacji w ramach procedury IVF/ICSI Wnioskowane wskazanie (kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków) nie ogranicza się do kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników. Brak powyższego ograniczenia występuje również we wskazaniach refundacyjnych dla innych gonadotrpopin, również tych niezarejestrowanych w leczeniu PCOS i hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Jednak większość ekspertów klinicznych wskazała na brak możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianego leku, w tym ryzyka, że folitropina delta będzie stosowana poza zarejestrowanym wskazaniem, tzn. u kobiet niepoddawanych technikom wspomaganego rozrodu i lek będzie stosowany tylko w zarejestrowanym wskazaniu.

W badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2 nie odnotowano zgonów. Nie oceniano natomiast punktów końcowych związanych z jakością życia (brak generycznych, bądź specyficznych dla wnioskowanego wskazania skal dotyczących oceny jakości życia).

Celem badania *ESTHER-1* było wykazanie nie mniejszej skuteczności folitropiny delta względem folitropiny alfa w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych – odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji. Hipoteza *non-inferiority* została spełniona ze względu na spełnienie założonego przez badaczy warunku – dolne granice dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy między grupami w przypadku obu pierwszorzędowych punktów końcowych wynosiły powyżej wartości granicznej -8,0% w populacji mITT i PP dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych. Nie uzyskano różnic IS w zakresie częstości występowania trwającej ciąży utrzymującej się implantacji (OR=0,96; 95%CI: 0,76; 1,21; p=0,71) oraz wskaźnika utrzymującej się implantacji (OR=0,98; 95%CI: 0,77; 1,24; p=0,84 dla I cyklu – populacja mITT) analizowanych osobno w cyklach I-III COS.

W badaniu ESTHER-1 częstość występowania trwającej ciąży w grupie pacjentek przyjmującej folitropinę delta wyniosła 30,7%, natomiast w grupie stosującej folitropinę alfa 31,6%. Następnie w cyklu II trwająca ciąża wystąpiła u 27,8% kobiet stosujących folitropinę delta i 25,7% kobiet przyjmujących folitropinę alfa. W ostatnim cyklu ilość ciąż wyniosła odpowiednio 27,4% i 28,0%. Natomiast odsetek kobiet, które urodziły co najmniej 1 żywe dziecko po pierwszym cyklu terapii wynosiła odpowiednio 29,8% i 30,7%.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych (m.in. częstość występowania kobiet, które urodziły, co najmniej 1 żywe dziecko, częstość występowania kobiet, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie, częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG, częstość występowania ciąży klinicznej, częstość występowania żywej ciąży, wskaźnik implantacji, średnia masy urodzeniowej żywych noworodków, średnie wiek ciążowy wszystkich żywych noworodków, średnia masa urodzeniowa wszystkich żywych noworodków, czas trwania stymulacji jajników, liczba kobiet, u których badacz poprosił o wskazanie dawki, docelowa i nieprawidłowa odpowiedź jajników, wskaźnik zapłodnienia) różnice IS wykazano jedynie w pojedynczych przypadkach, co umacnia wnioskowanie o zbliżonej skuteczności folitropiny delta i folitropiny alfa.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą folitropiny delta i folitropiny alfa w I (badanie ESTHER-1) i/lub II oraz III cyklu COS (badanie ESTHER-2) w zakresie: działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (tj. OHSS, częstość występowania wczesnej utraty ciąży, częstość występowania poronienia, częstość występowania ciąży mnogiej, częstość występowania przeciwciał anty-FSH, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym oraz błędy medyczne). Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia dotyczyło ≤2% chorych w obu badanych grupach. Nie wykazano również różnicy IS w zakresie zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie ogółem oraz poszczególnych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie.

Zarówno wnioskodawca, jak i analitycy Agencji wskazują na szereg ograniczeń związanych z przedstawionymi dowodami. Do głównych ograniczeń należy m.in. brak zaślepienia chorych, brak dostosowania dawki początkowej folitropiny alfa, mała liczba badań (2 badania kliniczne, z czego w jednym nie przeprowadzono procesu randomizacji – badanie ESTHER-2 oraz brak publikacji części wyników. Autorzy badania nie przedstawili również uzasadnienia wyboru wartości granicznej -8,0% dla różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych z badania ESTHER-1. Pomimo intensywnej dyskusji dotyczącej zasadności przyjęcia tej wartości granicznej podczas oceny leku przez EMA, została ona zaakceptowana przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committe for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) (EMA 2017).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. Ceny leków przedstawione w analizie zostały zaktualizowane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy. Nie wymagały one aktualizacji ze względu na to, iż podstawa limitu w grupie limitowej 69.1 nie uległa zmianie.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Rekovelle u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w ramach refundacji.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) i analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje:

- folitropina delta,
- refundowane rekombinowane FSH:
    - folitropina alfa,
    - folitropina beta (scenariusz dodatkowy).

Perspektywa

- NFZ,
- wspólna (NFZ + pacjent).

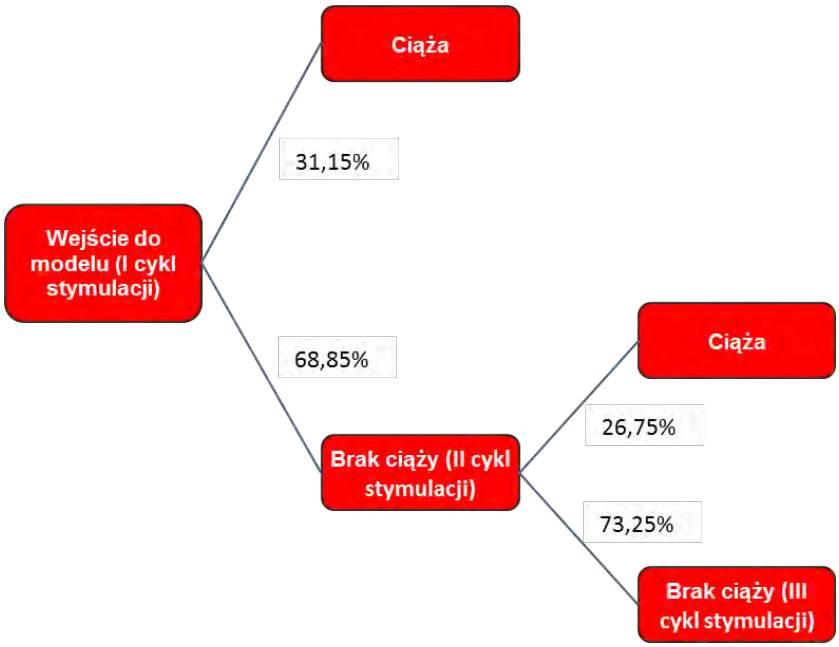
Horyzont czasowy

Przyjęto 3-miesięczny horyzont czasowy.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego w programie Microsoft Office Excel. Model ma strukturę grafu bez pętli, w którym istnieje tylko jedna ścieżka między dwoma różnymi węzłami decyzyjnymi. Jest to model wykonany de novo. Uwzględnia zestawienie wyników dotyczących skuteczności FOL DELTA względem FOL ALFA. Obliczenia zostały oparte na badaniach odnalezionych na potrzeby AKL oraz badaniach, wykorzystanych do oszacowania jakości życia pacjentów w analizowanym wskazaniu. Prawdopodobieństwa zajścia w ciążę w poszczególnych cyklach leczenia stanowią średnią arytmetyczną dla grupy badanej i kontrolnej z badania ESTHER-1 w I cyklu oraz badania ESTHER-2 w kolejnych cyklach. Efekty zdrowotne mierzono za pomocą QALY.

Rysunek 1 Struktura modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Założono brak różnić w skuteczności między interwencją a komparatorem – folitropiną alfa.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących:

- koszty leków (gonadotropin):
  - koszty produktów leczniczych Rekovelle,
  - koszty produktów leczniczych zwierających folitropinę alfa,
  - koszty produktów leczniczych zawierających folitropinę beta (w scenariuszu dodatkowym),
- koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego (FSH, ang. follicle-stimulating hormone) – tylko po stronie komparatora.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na 1 pacjentkę oszacowano w oparciu o dane z publikacji Nyboe Andersen 2017, dokumentu EMA 2017, oraz z ChPL Gonal-f, a także danych od wnioskodawcy.

Jako koszty nieróżniące uznano: koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt podania leku oraz koszt testu stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) w surowicy krwi. Na podstawie opinii uzyskanych przez wnioskodawcę od ekspertów klinicznych założono, że test AMH będzie przeprowadzany u wszystkich chorych leczonych folitropiną delta, alfa i beta. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL Rekovelle dawkę leku należy ustalić w oparciu o aktualny pomiar AMH dokonany przy użyciu testu diagnostycznego firmy Roche: ELECSYS AMH. Immunoassay. Zgodnie z opinią eksperta Agencji (prof. Spaczyńskiego) test ten jest obecnie najczęściej stosowany w Polsce do oznaczenia AMH. Jego koszt pokrywany jest w zdecydowanej większości ze środków własnych pacjentek.

Koszty ocenianej interwencji

ChPL Rekovelle nie wskazuje wielkości dawek leku – zależne są od przebiegu procesu leczenia i odpowiedzi na leczenie, w tym stężenia AMH w surowicy krwi oraz masy ciała pacjentki.

- przy AMH <15 pmol/l dawka dobowa wynosi 12 µg niezależnie od masy ciała,

- przy AMH ≥15 pmol/l dawka dobowa zmniejsza się od 0,19 µg/kg masy ciała do 0,10 µg/kg masy ciała w miarę zwiększającego się stężenia AMH.

DDD dla folitropiny delta ustalono na poziomie [redacted] µg. Szczegóły dotyczące ustalenia DDD opisano w rozdziale 3.1.2.3. Dawkowanie w modelu przyjęto na podstawie danych z badań ESTHER-1 (dla cyklu I) i ESTHER-2 (dla cyklu II i III):

- 90 µg – średnia całkowita dawka folitropiny delta w I cyklu leczenia,
- 107,7 µg – średnia całkowita dawka folitropiny delta w cyklu II,
- 130 µg – średnia całkowita dawka folitropiny delta w cyklu III

Koszt za µg folitropiny delta różni się nieznacznie w zależności od opakowania. Koszt za µg brany pod uwagę w modelu oszacowano, przypisując wagi dla poszczególnych opakowań leku Rekovelle. Wagi te zostały oszacowane na podstawie planów sprzedażowych poszczególnych opakowań leku. Na tej podstawie przyjęto następujące wagi: [redacted] dla opakowania zawierającego 12 µg folitropiny delta, [redacted] dla opakowania zawierającego 36 µg folitropiny delta, [redacted] dla opakowania zawierającego 72 µg folitropiny delta.

Koszty komparatora

Wyceny zasobów w analizie wnioskodawcy dokonano 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. oraz Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ. Ceny części leków branych pod uwagę w niniejszej analizie uległy zmianie. Zmianie nie uległa natomiast wysokość limitu finansowania. Z tego względu wydatki z perspektywy płatnika publicznego oszacowane przez wnioskodawcę w AE nie uległy zmianie. Zmianie uległy natomiast koszty z perspektywy wspólnej.

Dawkowanie folitropiny alfa oparto na dawkowaniu z badania GF 8407, opisanym w ChPL Gonal-f. Jako średnią dawkę folitropiny alfa w każdym z 3 cykli przyjęto 2 070,00 j.m. leku (średnie zużycie w badaniu 27,6 ampułek zawierających 75 j.m.).

Średni koszt za j.m. folitropiny alfa wykorzystany w kalkulacjach w AE wnioskodawcy wyniósł 1,07 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1,30 PLN z perspektywy wspólnej. Wyznaczono go biorąc pod uwagę udział w sprzedaży DDD folitropiny alfa poszczególnych opakowań różnych produktów leczniczych zawierających ww. substancję czynną. Wyniki oszacowania przedstawiono w Tabeli 8 w AE wnioskodawcy.

Dawkowanie folitropiny beta oparto na dawkowaniu z badania 37608, opisanym w ChPL Puregon. Jako średnią dawkę folitropiny beta w każdym z 3 cykli przyjęto 2137,5 j.m. leku (średnie zużycie w badaniu 28,5 ampułek zawierających 75 j.m.).

Średni koszt za j.m. folitropiny beta wykorzystany w kalkulacjach w AE wnioskodawcy wyniósł 1,07 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1,15 PLN z perspektywy wspólnej. Koszt szacowano biorąc pod uwagę ceny, zawartość opakowań leków zawierających ww. substancję czynną oraz dane refundacyjne.

Po stronie komparatora uwzględniono także koszt pomiaru FSH. Oszacowano go na podstawie Zarządzenia 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ jako koszt ponoszony w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11. Koszt ten jest ponoszony przez płatnika i wynosi 33,00 PLN.

Użyteczności

Ze względu na przyjętą technikę analityczną – CMA nie przeprowadzano przeglądu systematycznego badań oceniających jakość życia chorych. W celu obliczenia wartości CUR dla obu porównywanych schematów jakość życia chorych w modelu oszacowano na podstawie danych z publikacji Stratton 2000 (wartość HUI=0,82), mapując wartość jakości życia bezpłodnej kobiety – HUI = 0,82 na skale EQ-5D wg formuły podanej w publikacji Rowen 2012:

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

Uzyskano wartość 0,62, którą wykorzystano w obliczeniach CUR w obu schematach.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Folitropina delta vs folitropina alfa

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej Rekovelle (folitropina delta) vs folitropina alfa – średni koszt roczny (równy kosztowi 3-miesięcznemu) na pacjenta*

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
Parametr	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina alfa	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina alfa
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN] bez RSS/ z RSS				

*wyniki w perspektywie wspólnej uwzględniają aktualnie obowiązujące Obwieszczenie MZ

Stosowanie produktu leczniczego Rekovelle we wnioskowanym wskazaniu w miejsce folitropiny alfa generuje oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości PLN na jednego pacjenta, a z perspektywy wspólnej wzrost kosztów w wysokości PLN przy braku uwzględnienia RSS. Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS oszczędności w perspektywie płatnika publicznego wynoszą PLN. W perspektywie wspólnej przy uwzględnieniu RSS ponoszone koszty wynoszą PLN.

Folitropina delta vs folitropina beta

W ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełniania wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził również analizę minimalizacji kosztów względem folitropiny beta.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej Rekovelle (folitropina delta) vs folitropina beta – średni koszt roczny (równy kosztowi 3-miesięcznemu) na pacjenta

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
Parametr	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina beta	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina beta
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN] bez RSS/ z RSS				

Stosowanie produktu leczniczego Rekovelle we wnioskowanym wskazaniu w miejsce folitropiny beta powoduje oszczędności po stronie płatnika publicznego w wysokości PLN bez uwzględnienia RSS, a w wysokości PLN przy uwzględnieniu RSS. Z perspektywy wspólnej dochodzi do wzrostu kosztów w wysokości PLN przy braku uwzględnienia RSS. Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS stosowanie Rekovelle zamiast folitropiny beta generuje koszty w perspektywie wspólnej w wysokości PLN.

Analiza dodatkowa

Wnioskodawca w ramach uzupełnień przedstawił także wyniki CMA uwzględniającej jako komparator łącznie folitropinę alfa i folitropinę beta. Szczegółowe wyniki analizy znajdują się w Rozdziale 10.2.2. AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił także zestawienie kosztów z perspektywy wspólnej stosowania Rekovelle z kosztami wszystkich komparatorów wymienionych w APD i AKL wnioskodawcy: folitropiną alfa, folitropiną beta, koryfolitropiną alfa, menotropiną i urofolitropiną. Zdaniem analityków Agencji podejście takie nie jest poprawne. Zasadnym byłoby przeprowadzenie CMA dla każdego z komparatorów oddzielnie. W oszacowaniach zestawienia przyjęto dawkowanie dla komparatorów na poziomie dawkowania folitropiny alfa – czyli 2070 j.m. na cykl leczenia. Jedynie dla koryfolitropiny alfa uwzględniono inne dawkowanie – 100 µg lub 150 µg na cykl (jedno opakowanie na cykl). Przyjęcie takiego dawkowania budzi wątpliwości analityków Agencji, co do rzeczywistego stosowania leków, a co za tym idzie także kosztów terapii.

Tabela 28. Zestawienie oszacowań kosztów różniących Rekovelle z komparatorami z APD i AKL wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Terapia	Koszt z perspektywy wspólnej
Folitropina delta z RSS	
Folitropina delta bez RSS	
Folitropina alfa	5954,85
Folitropina beta	5280,83
Koryfolitropina alfa	3975,81
Menotropina	5175,92
Urofolitropina	4354,30

Wnioskodawca zestawił również koszty różniące z perspektywy płatnika publicznego. Zdaniem wnioskodawcy, biorąc pod uwagę mechanizm limitu finansowania, wynik AE z perspektywy płatnika publicznego dotyczący porównania folitropiny delta z wymienionymi w tabeli powyżej komparatorami powinien być zbliżony do wyniku porównania z folitropiną alfa. W oszacowaniach wykorzystano lek stanowiący podstawę limitu w grupie limitowej 69.1. Hormony płciowe – gonadotropiny – lek Mensinorm, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 j.m. Koszt ponoszony przez płatnika oszacowano na 4862,98 PLN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyznaczono cenę zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Rekovelle, dla których koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatora jest równy 0,00 PLN. Cena progowa została oszacowana w perspektywie wspólnej. W perspektywie płatnika publicznego cena progowa nie istnieje.

W związku brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji**.

Ceny progowe w zależności od prezentacji leku zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Ceny progowe różnych prezentacji produktu leczniczego Rekovelle przy uwzględnieniu komparatora folitropiny alfa i folitropiny beta

Prezentacja leku	Cena progowa w perspektywie wspólnej [PLN] bez RSS/ z RSS		Cena zgodna z art. 13 [PLN] bez RSS/ z RSS		Proponowana CZN [PLN]
			Folitropina alfa		
	Folitropina alfa	Folitropina beta	Perspektywa płatnika publicznego*	Perspektywa wspólna	
Rekovelle 12 µg//0,36 ml					
Rekovelle 36 µg/1,08 ml					
Rekovelle 72 µg /2,16 ml					

*cena progowa wynikająca z art. 13 z perspektywy płatnika publicznego z RSS nie istnieje

Ceny progowe oszacowane dla porównania z folitropiną alfa, jak i folitropiną beta są niższe niż proponowane przez wnioskodawcę CZN zarówno w wariancie bez RSS, jak i z RSS. Ceny progowe zgodne z art. 13 oszacowane przez wnioskodawcę są niższe od cen proponowanych CZN. Należy mieć jednak na uwadze, iż cena progowa wynikająca z art. 13 została oszacowana przez wnioskodawcę względem najtańszej prezentacji folitropiny alfa, a nie najtańszej gonadotropiny, co byłoby właściwym podejściem metodologicznym, biorąc pod uwagę, iż wszystkie gonadotropiny stanowią komparatory dla terapii Rekovelle.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę dla 17 scenariuszy. Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki inkrementalne zostały przedstawione w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono scenariusze mające największy wpływ na uzyskiwane wyniki.

Folitropina delta vs folitropina alfa

Tabela 30. Koszty inkrementalne w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania z folitropiną alfa

Wariant	Perspektywa NFZ Bez RSS/ z RSS	Perspektywa wspólna Bez RSS/ z RSS
Analiza podstawowa		
Średnia dawka Rekovelle w I cyklu 88,08 µg		
Średnia dawka Rekovelle w I cyklu 91,92 µg		
Średnia dawka Rekovelle w II cyklu 102,86 µg		
Średnia dawka Rekovelle w II cyklu 112,54 µg		
Średnia dawka Rekovelle w III cyklu 118,43 µg		
Średnia dawka Rekovelle w III cyklu 141,57 µg		
Odsetek ciąż po I cyklu 0,307		
Odsetek ciąż po I cyklu 0,316		
Odsetek ciąż po II cyklu 0,257		
Odsetek ciąż po II cyklu 0,278		
Koszt za µg folitropiny delta (PLN) – najtańsza prezentacja		
Koszt za µg folitropiny delta (PLN) – najdroższa prezentacja		
Koszt za j.m. folitropiny alfa (PLN) – najtańsza prezentacja		
Koszt za j.m. folitropiny alfa - (PLN) najdroższa prezentacja		

W perspektywie NFZ w wariancie bez RSS i z RSS:

- największy wzrost oszczędności powoduje przyjęcie kosztu za µg folitropiny delta na podstawie najtańszej prezentacji folitropiny delta,
- największy i jednocześnie jedyny wzrost kosztów inkrementalnych powoduje przyjęcie kosztu za j.m. folitropiny alfa na podstawie najtańszej prezentacji folitropiny alfa.

W perspektywie wspólnej:

- przy braku przyjęcia RSS najmniejszy wzrost wydatków inkrementalnych powoduje przyjęcie kosztu za j. m. folitropiny alfa na podstawie najdroższej prezentacji folitropiny alfa,
- przy uwzględnieniu RSS największe i jedocześnie jedyne oszczędności odnotowuje się w scenariuszu uwzględniającym kosztu za j. m. folitropiny alfa na podstawie najdroższej prezentacji folitropiny alfa,
- największy wzrost wydatków inkrementalnych powoduje przyjęcie kosztu za j. m. folitropiny alfa na podstawie najtańszej prezentacji folitropiny alfa zarówno w wariancie bez, jak i z RSS.

Folitropina delta vs folitropina beta

Tabela 31. Koszty inkrementalne w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania z folitropiną beta

Wariant	Perspektywa NFZ Bez RSS/ z RSS	Perspektywa wspólna Bez RSS/ z RSS

Wariant	Perspektywa NFZ Bez RSS/ z RSS	Perspektywa wspólna Bez RSS/ z RSS
Analiza podstawowa		
Średnia dawka Rekovelle w I cyklu 88,08 µg (min)		
Średnia dawka Rekovelle w I cyklu 91,92 µg (max)		
Średnia dawka Rekovelle w II cyklu 102,86 µg (min)		
Średnia dawka Rekovelle w II cyklu 112,54 µg (max)		
Średnia dawka Rekovelle w III cyklu 118,43 µg (min)		
Średnia dawka Rekovelle w III cyklu 141,57 µg (max)		
Odsetek ciąż po I cyklu 0,307 (min.)		
Odsetek ciąż po I cyklu 0,316 (max.)		
Odsetek ciąż po II cyklu 0,257 (min.)		
Odsetek ciąż po II cyklu 0,278 (max.)		
Koszt za µg folitropiny delta (PLN) – najtańsza prezentacja		
Koszt za µg folitropiny delta (PLN) – najdroższa prezentacja		

W perspektywie płatnika publicznego:

- największy wzrost oszczędności powoduje przyjęcie kosztu za µg folitropiny delta na podstawie najtańszej prezentacji folitropiny delta za równo w wariancie bez, jak i z RSS,
- najmniejszy wzrost oszczędności przy braku RSS powoduje przyjęcie kosztu za µg folitropiny delta na podstawie najdroższej prezentacji folitropiny delta
- najmniejszy wzrost oszczędności, uwzględniając RSS powoduje przyjęcie minimalnej średniej dawki Rekovelle w III cyklu – 118,43 µg.

W perspektywie wspólnej:

- przy braku przyjęcia RSS najmniejszy wzrost wydatków inkrementalnych powoduje przyjęcie minimalnej średniej dawki Rekovelle w III cyklu – 118,43 µg,
- przy uwzględnieniu RSS największe oszczędności powoduje przyjęcie minimalnej średniej dawki Rekovelle w I cyklu – 80,08 µg,
- przy braku przyjęcia RSS największy wzrost wydatków inkrementalnych powoduje przyjęcie maksymalnej średniej dawki Rekovelle w III cyklu – 141,57 µg,
- przy uwzględnieniu RSS największy wzrost wydatków inkrementalnych powoduje przyjęcie kosztu za µg folitropiny delta na podstawie najdroższej prezentacji folitropiny delta.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Komparator w AE nie jest spójny z komparatorem w APD i AKL wnioskodawcy. Nie uwzględniono wszystkich refundowanych w analizowanym wskazaniu gonadotropin. W AE porównano się z folitropiną alfa oraz folitropiną beta. Zestawiono również koszty różniące leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz komparatorów przedstawionych w APD, co zdaniem analityków Agencji nie stanowi prawidłowo przeprowadzonej analizy ekonomicznej, gdyż w AE powinna zostać przeprowadzona CMA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Jako technikę analityczną wybrano CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny badań. Niemniej przedstawił wyn ki badań, w których bezpośrednio porównywano technologię wnioskowaną z folitropiną alfa. Nie przeprowadzono wyszukiwania dla badań, które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy falitropiną delta, a innymi komparatorami wskazanymi w APD i AKL, co uzasadniono przeglądem z 2011 r. odnalezionym w rekomendacji NICE z 2013 r., wskazujący na podobną skuteczność wszystkich gonadotropin.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 3-miesięczny horyzont czasowy. Istnieje możliwość, że nie wszystkie pacjentki będą przyjmować terapię w 3 następujących po sobie cyklach, przez co okres refundacji może się wydłużyć. Nie wpływa to jednak na wyniki analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie 3-miesięcznego horyzontu czasowego, nie przeprowadzano dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie było konieczności przeprowadzania przeglądu użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	Ze względu na wybór techn ki analitycznej – CMA nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów. Zakładając brak różnic w skuteczności klinicznej między interwencjami folitropiną delta vs folitropina alfa oraz vs folitropina beta wybraną przez wnioskodawcę technikę analityczną należy uznać się za uzasadnioną. Zastrzeżenia analityków Agencji odnoszą się jednak do wyboru komparatora. Jest on niespójny z komparatorami wybranymi w APD i AKL. W CMA porównano się tylko z dwoma wybranymi w APD i AKL komparatorami – folitropiną alfa w ramach analizy podstawowej oraz folitropiną beta w ramach dodatkowego scenariusza. Pominięto natomiast koryfolitropinę alfa, menotropinę oraz urofolitropinę. W ramach uzupełnienia wnioskodawca przedstawił jedynie zestawienie oszacowań kosztów różniących Rekovelle z ww. komparatorami. Brak przeprowadzenia CMA dla porównania z menotropiną, koryfolitropiną i urofolitropiną zostało uzasadnione przez wnioskodawcę faktem, iż zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz z wymogami ustawy o świadczeniach w art. 25 pkt 14 lit. c tiret 1 Ustawy o refundacji należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Wnioskodawca zaznaczył jednocześnie, że nie odnaleziono badań randomizowanych, które umożliwiłyby wykonanie wiarygodnego porównania folitropiny deltawzględem folitropiny beta, koryfolitropiny alfa, menotropiny i urofolitropiny, a odnaleziono badanie umożliwiające wykonanie porównania (bezpośredniego) z folitropiną alfa, dlatego jedynie ta technologia stanowi według wnioskodawcy jedyny komparator uwzględniony w analizie podstawowej.

W analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż *odstąpiono od wykonywania obarczonych określoną niepewnością porównań względem pozostałych komparatorów*.

Zdaniem analityków Agencji zasadnym byłoby przeprowadzenie zarówno w analizie klinicznej, jak i w analizie ekonomicznej porównania względem wszystkich komparatorów, ze względu na fakt, iż wytyczne traktują wszystkie terapie gonadotropinami równorzędnie, nie wskazując konkretnych substancji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty stosowanych produktów leczniczych – różnych prezentacji leku Rekovelle, komparatorów oraz koszt badania FSH po stronie komparatora. Koszty badania FSH zostały uwzględnione jedynie po stronie komparatorów, ze względu na fakt, iż nie są one wykonywane u pacjentek kwalifikowanych do terapii Rekovelle. W przypadku tego leku jedynym zalecanym testem jest test AMH.

W celu dokonania oszacowań cen leków Rekovelle niezbędne jest ustalenie DDD substancji czynnej. Ze względu na brak ustalonej DDD przez WHO wnioskodawca dokonał oszacowań PDD na podstawie danych dotyczących zużycia folitropiny alfa (szczegóły omówiono w rozdziale 3.1.2.3). Analitycy Agencji mają wątpliwości co do wiarygodności oszacowań PDD (określone w analizie wnioskodawcy jako DDD). Wnioskodawca nie przeprowadził jednak analizy wrażliwości, w której testowano by inne założenia dotyczące obliczeń PDD. Jest to ważne ograniczenie, które może w istotny sposób wpływać na wiarygodność przeprowadzonej analizy. Z tego względu w rozdziale 5.3.4 przedstawiono oszacowania uwzględniające DDD oszacowane w alternatywny sposób.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca zaznaczył, iż model AE poddano walidacji wewnętrznej, testując wartości kluczowych parametrów, wprowadzając wartości zerowe i skrajne oraz sprawdzając powtarzalność uzyskiwanych wyników poprzez wprowadzanie tych samych danych do modelu.

W AE przeprowadzono również analizę konwergencji poprzez wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności leczenia w populacji docelowej ocenianą interwencją. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych. W ramach przeglądu niesystematycznego odnaleziono publikację Sivignon 2016. Dotyczyła ona wyników CMA dla porównania folitropiny delta vs folitropina alfa przeprowadzonej dla Wielkiej Brytanii z perspektywy płatnika publicznego. Jej celem było określenie opłacalności stosowania folitropiny delta w ramach technik wspomaganego rozrodu. Analiza została oparta o badanie ESTHER-1 (dotyczyła tyko 1 cyklu leczenia). Uwzględniono w niej więcej kategorii kosztowych niż w niniejszej analizie. Koszt zastosowania folitropiny delta był niższy od kosztu zastosowania folitropiny alfa. Różnice pomiędzy modelami były jednak wynikiem dostosowania się do polskiej praktyki. Zdaniem wnioskodawcy podobieństwa (technika analityczna, komparator, wykorzystanie wyników badania ESTHER-1) wskazują na poprawność przedłożonego modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca wskazał, że wartości prawdopodobieństw przejść do kolejnych cykli leczenia, oszacowane na podstawie częstości występowania trwającej ciąży w poszczególnych cyklach w badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2 (31,15% w I cyklu oraz 26,75% w II cyklu), porównano z danymi przekazanymi przez MZ Stowarzyszeniu na rzecz Leczenia Niepłodności i Wspierania Adopcji „Nasz Bocian”, w ramach realizacji rządowego programu leczenia niepłodności metodą in vitro na lata 2013-2016, dotyczącymi średniej skuteczności w przeliczeniu liczby ciąż klinicznych do transferów zarodka – 32%. Wartości uznano za zbliżone.

W ramach walidacji wartości dotyczącej średniej dawki folitropiny alfa zużywanej w jednym cyklu leczenia (2070,0 j.m. folitropiny alfa w każdym z 3 cykli leczenia) odnaleziono badanie opisane w publikacji *Strowitzki 2016a* oraz *Strowitzki 2016b*, w którym określono średnie dawkowanie folitropiny alfa w rozbiciu na cykle leczenia. Przypisując odpowiednie wagi do dawek uwzględnionych w niniejszej analizie w kolejnych cyklach (największa waga przypisywana jest dawce w I cyklu ze względu na największy odsetek chorych w tym cyklu leczenia) obliczono średnie zużycie folitropiny alfa w COS – 4539,15 j.m. Na podstawie publikacji *Strowitzki 2016a* oraz *Strowitzki 2016b* dotyczących randomizowanego, kontrolowanego badania, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo leku Ovaleap z lekiem Gonal-f, stosowanymi w kontrolowanej stymulacji jajników

u dorosłych kobiet w ramach ART oszacowano średnie zużycie folitropiny alfa w COS przy maksymalnie 3 cyklach leczenia – 4261,60 j.m. Wartość uznano za zbliżoną do tej przyjętej w analizie.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na wątpliwości związane z oszacowaniami wnioskodawcy w zakresie DDD folitropiny delta, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przedstawili wyniki CMA przy założeniu, że DDD folitropiny delta wyniesie 10 µg. Przyjęcie takiego założenia zostało omówione w rozdziale 3.1.2.3. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę cenową leku Rekovelle przy uwzględnieniu DDD równego 10 µg.

Tabela 33. Charakterystyka cenowa leku Rekovelle przy uwzględnieniu DDD równego 10 µg

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba DDD w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta	
DDD 10 µg								
Rekovelle 12 µg/0,36 ml	1,20							
Rekovelle 36 µg/1,08 ml	3,60							
Rekovelle 72 µg/2,16 ml	7,20							
DDD µg								
Rekovelle 12 µg/0,36 ml	3,16							
Rekovelle 36 µg/1,08 ml	9,48							
Rekovelle 72 µg/2,16 ml	18,97							

Folitropina delta vs folitropina alfa i folitropina beta

Wyniki analizy CMA Rekovelle vs folitropina alfa oraz Rekovelle vs folitropina beta wykazały, że przyjęcie DDD folitropiny delta na poziomie 10 µg generuje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego, a koszty z perspektywy wspólnej zarówno w wariancie bez RSS, jak i z RSS wzrastają. Oszczędności te są wyższe, a koszty niższe niż w analizach uwzględniających niższe DDD dla folitropiny delta – µg. Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej Rekovelle (folitropina delta) vs folitropina alfa – średni koszt roczny (równy kosztowi 3- miesięcznemu) na pacjenta

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
Parametr	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina alfa	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina alfa
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN] bez RSS/ z RSS				

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej Rekovelle (folitropina delta) vs folitropina beta – średni koszt roczny (równy kosztowi 3-miesięcznemu) na pacjenta

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
Parametr	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina beta	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina beta
Koszt leczenia [PLN]				

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
Parametr	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina beta	Rekovelle (folitropina delta) bez RSS/ z RSS	Folitropina beta
Koszt inkrementalny [PLN] bez RSS/ z RSS				

Analiza progowa

Ceny progowe oszacowane dla folitropiny delta przy uwzględnieniu DDD wynoszącego 10 µg są niższe niż zaproponowana CZN, są one natomiast wyższe od oszacowanych dla DDD folitropiny delta na poziomie µg.

Tabela 36. Ceny progowe różnych prezentacji produktu leczniczego Rekovelle przy uwzględnieniu DDD – 10 µg

Prezentacja leku	Cena progowa w perspektywie wspólnej [PLN] bez RSS/ z RSS		Zaproponowana CZN [PLN]
	Folitropina alfa	Folitropina beta	
Rekovelle 12 µg//0,36 ml			
Rekovelle 36 µg/1,08 ml,			
Rekovelle 72 µg /2,16 ml			

5.4. Komentarz Agencji

W AE wnioskodawcy porównano koszty stosowania trzech różnych prezentacji leku Rekovelle z produktami leczniczymi zawierającymi folitropinę alfa oraz dodatkowo z produktami zawierającymi folitropinę beta. W tym celu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (wnioskodawca przeprowadził również CMA dla komparatora uwzględniając łącznie folitropinę alfa i beta). W analizie wnioskodawcy uwzględniono ceny z Obwieszczenia MZ z dnia 26 lutego 2018 r. Z uwagi na fakt, iż w najnowszym Obwieszczeniu MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. zmianie uległy ceny detaliczne niektórych produktów leczniczych z grupy limitowej 69.1, wyniki powyższej analizy różnią się od wyników przedstawionych w AE wnioskodawcy. W analizie wykazano, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Rekovelle w miejsce folitropiny alfa powoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości) rocznie oraz wpływa na wzrost kosztów z perspektywy wspólnej w wysokości . W CMA względem folitropiny beta wykazano wyższe oszczędności z perspektywy płatnika publicznego – oraz wyższe koszty z perspektywy wspólnej – niż w CMA względem folitropiny alfa. W analizie progowej wykazano, że ceny progowe oraz ceny zgodne z art. 13 bez RSS/ z RSS są niższe nie proponowana CZN.

Wybór techniki analitycznej należy uznać za poprawny, biorąc pod uwagę wybór komparatora a co z tym idzie przyjęcie braku różnic w skuteczności pomiędzy interwencjami.

Głównym ograniczeniem AE zdaniem analityków Agencji jest niespójność analizy z AKL oraz APD, polegająca na nieuwzględnieniu wszystkich refundowanych komparatorów. Wnioskodawca jako komparator w AE uznał folitropinę alfa, a w ramach uzupełnienia przedstawił wyniki CMA uznając jako komparator także folitropinę beta oraz folitropinę alfa oraz beta łącznie. Dla pozostałych komparatorów wymienionych w APD i AKL: folitropiny alfa, folitropiny beta, koryfolitropiny alfa, menotropiny i urofolitropiny wnioskodawca zestawił jedynie koszty z perspektywy wspólnej z kosztami stosowania Rekovelle. Zdaniem analityków Agencji zasadnym byłoby przeprowadzenie CMA względem ww. komparatorów.

Należy również zwrócić uwagę, że ważnym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak uwzględnienia innych DDD folitropiny delta niż przyjęta w analizie podstawowej dawka oszacowana na podstawie danych dotyczących zużycia folitropiny alfa. Z tego tez względu analitycy Agencji przeprowadzili CMA uwzględniając DDD folitropiny delta na poziomie 10 µg. Wykazano wyższe oszczędności z perspektywy płatnika publicznego oraz niższe koszty z perspektywy wspólnej niż w analizie przeprowadzonej dla DDD folitropiny delta równej µg.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. Wyniki z perspektywy wspólnej zostały oszacowane przez analityków Agencji ze względu na ukazanie się Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. i zmianę cen niektórych produktów leczniczych z grupy limitowej 69.1, Hormony płciowe - gonadotropiny. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy. Nie wymagały one aktualizacji ze względu na to, iż podstawa limitu w grupie limitowej 69.1 nie uległa zmianie.

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji produktów leczniczych Rekovelle (folitropinum delta) roztwór do wstrzykiwań: 12 mikrogramów/0,36 ml; 36 mikrogramów/1,08 ml; 72 mikrogramy/2,16 ml stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (styczeń 2019 – grudzień 2020).

Kluczowe założenia

W ramach analizy rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktu leczniczego Rekovelle (folitropinum delta) roztwór do wstrzykiwań: 12 mikrogramów/0,36 ml; 36 mikrogramów/1,08 ml; 72 mikrogramy/2,16 ml w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków,
- nowy – produkt leczniczy Rekovelle roztwór do wstrzykiwań: 12 mikrogramów/0,36 ml; 36 mikrogramów/1,08 ml; 72 mikrogramy/2,16 ml uzyskuje refundację aptieczną, w ramach grupy limitowej 69.1, Hormony płciowe - gonadotropiny, we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków i jest wydawany pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Refundacją są objęte 3 cykle leczenia produktem Rekovelle.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości innych parametrów uwzględnionych w analizie.

Wyniki analizy obliczono w dwóch wariantach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Udziały w rynku poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w kontrolowanej stymulacji jajników oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń 2017 r. – listopad 2017 r. W scenariuszu istniejącym założono, że w horyzoncie czasowym analizy udziały poszczególnych leków będą równe średnim udziałom odnotowanym w powyższym okresie.

[redacted]

[redacted]

Założono, że lek Rekovelle będzie przejmował udziały tych produktów proporcjonalnie do

ich udziałów w rynku. Dla wariantu dodatkowego, w ramach analizy wrażliwości, wnioskodawca przedstawił wyłącznie analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego).

6.1.1. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane IMS o zużyciu gonadotropin w roku 2017 i założenia własne wnioskodawcy oraz wyniki badań klinicznych ESTHER-1 i ESTHER-2.

Do obliczenia liczby pacjentek z oszacowanej liczby cykli COS przyjęto, że kobieta może przystąpić do maksymalnie trzech cykli leczenie w ramach COS (co jest zgodne ze sposobem refundacji gonadotropin). Wykorzystując dane z badania klinicznego ESTHER-1 i ESTHER-2 dotyczące odsetka ciąż po pierwszym i drugim cyklu leczenia obliczono, że w ramach COS kobieta poddawana jest średnio cyklom leczenia.

W ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty liczebności populacji docelowej:

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące analizowane technologie medyczne: koszty leków oraz koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego (FSH).

W ramach szacowania kosztów terapii założono, że w ramach COS kobieta poddawana jest średnio cyklom leczenia.

Koszty uwzględnione w ramach AWB były takie same jak w CMA. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*oszacowane na podstawie sprzedaży leku w okresie styczeń–kwiecień 2018, przy założeniu proporcjonalnego wolumentu sprzedaży w kolejnych miesiącach 2018 r.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Rekovelle i przyjęcia zaproponowanego mechanizmu RSS wydatki NFZ zmniejszą się w pierwszym roku refundacji o ok. PLN, a w drugim roku refundacji o ok. PLN. Natomiast w wariancie bez RSS wydatki NFZ zmniejszą się o ok. PLN w pierwszym roku refundacji i ok. PLN w drugim roku refundacji.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Rekovelle	0	0	0	0
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty Rekovelle				
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty Rekovelle				
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne				

Z perspektywy wspólnej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Rekovelle, uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS, wydatki zwiększą się o ok. PLN w pierwszym roku, a o ok. PLN w drugim roku refundacji. Natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o ok. PLN w pierwszym roku i o ok. PLN a w drugim roku refundacji.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Rekovelle	0	0	0	0
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty Rekovelle				
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty Rekovelle				
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne				

Ze względu na przedstawienie w analizie wnioskodawcy wyłącznie kosztów z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej, analitycy Agencji bazując na wynikach AWB oszacowali koszty ponoszone przez pacjentów. W przypadku objęcia refundacją leku Rekovelle wydatki w przeliczeniu na pacjentów wzrosną o [redacted] tys. PLN w I roku refundacji i [redacted] tys. PLN w II roku refundacji. Koszt terapii lekiem Rekovelle w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjentów: oszacowania analityków Agencji na podstawie wyników wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty Rekovelle	0	0
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy		
Koszty Rekovelle	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne		
Koszty Rekovelle	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek Rekovelle w przypadku objęcia go refundacja w dużej mierze zostało oparte na danych dostarczonych przez wnioskodawcę oraz jego założeniach. Również w przypadku szacowania liczebności populacji wykorzystanej w scenariuszach skrajnych AWB nie uwzględniono innych źródeł danych. Przyjęte założenia budzą wątpliwość oraz wskazują na niepewność uzyskanych oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na obecność na rynku alternatywnych, refundowanych technologii medycznych stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od objęcia leku Rekovelle refundacją. Horyzont ten jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, jednakże może być niewystarczający do ustalenia się równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	Założenia dotyczące finansowania leków były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku, jednakże ze względu na ukazanie się dnia 29 czerwca 2018 r. Obwieszczenia Ministra Zdrowia analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację cen leków uwzględnionych w AWB wnioskodawcy zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Mimo uwag Agencji zawartych w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca nie uwzględnił w AWB wszystkich refundowanych gonadotropin. W pierwszej wersji analizy przyjęto, iż Rekovelle będzie . W odpowiedzi na uwagi Agencji, wnioskodawca przedstawił wariant dodatkowy analizy, w którym założono, iż lek Rekovelle będzie zmniejszał udziały w rynku produktom leczniczym zawierającym folitropinę alfa oraz folitropinę beta. Zdaniem Agencji w rzeczywistości lek Rekovelle, w przypadku objęcia go refundacją, może zmniejszać udziały w rynku również pozostałych refundowanych gonadotropin.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	Analiza wpływu na budżet i analiza ekonomiczna są spójne pod względem zastosowanego komparatora. W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie wyłącznie z folitropiną alfa, jednak przytoczono dowody naukowe wskazujące na podobną skuteczność wszystkich gonadotropin.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**Nd**	Lek Rekovelle nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że obecnie lek stosuje ok. kobiet rocznie. Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące stosowania innych, refundowanych gonadotropin zakładane zapotrzebowanie na lek Rekovelle wydaje się zaniżone. Wnioskodawca założył, że w drugim roku refundacji i po osiągnięciu stanu równowagi na rynku, lek Rekovelle będą stosowały pacjentki. Z danych NFZ wynika, iż w 2017 roku najwięcej pacjentek stosowało refundowaną menotropinę – 6 760 kobiet, następnie folitropinę alfa – 4 049 kobiet, folitropinę beta – 3 249 kobiet, urofolitorpinę – 1 019 kobiet, a najmniej pacjentek stosowało koryfolitropinę alfa – 488 kobiet. Biorąc pod uwagę indywidulany dobór dawki folitropiny delta w ramach COS, wydaje się bardzo realne, iż zapotrzebowanie na ten lek będzie większe niż zakładane przez wnioskodawcę.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do założenia poziomu odpłatności wnioskowanego leku, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**NIE**	W ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe. Jednakże nie przedstawiono analizy wrażliwości dla kluczowego, zdaniem analityków Agencji, parametru dotyczącego innej możliwości oszacowania wielkości DDD folitropiny delta oraz wyznaczonego na jej podstawie limitu finansowania.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie wszystkich refundowanych komparatorów. Aktualnie w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków jest refundowanych 5 gonadotropin. Wnioskodawca w AWB przedstawił porównanie wyłącznie z dwoma z nich czyli folitropiną alfa i folitropiną beta, czyli dostępnymi i refundowanymi w Polsce

rekombinowanymi gonadotropinami. Jednakże nie można wykluczyć, iż w przypadku refundacji lek Rekovelle będzie zmniejszał udziały również pozostałych refundowanych gonadotropin.

Dużym ograniczeniem AWB jest ponadto brak testowania w ramach analizy wrażliwości innych sposobów wyliczania PDD dla folitropiny delta. W przypadku braku ustalonej przez WHO dawki DDD, przedstawienie jednego sposobu wyliczenia PDD, bazującego na przeciętnym zużyciu folitropiny alfa, budzi wątpliwość co do wiarygodności oszacowanych wartości. Ponadto mając na uwadze, iż przeprowadzono tylko jedno badanie z zastosowaniem folitropiny delta, z którego nie ma finalnych danych co do średniej łącznej dawki zastosowanej w ramach 3 cykli COS, można zakładać, że rzeczywiste zużycie folitropiny delta może się różnić od przyjętego w AWB.

Ponadto pewną wątpliwość budzi również zakładana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej oraz liczebność populacji, która będzie stosowała lek Rekovelle w przypadku objęcia go refundacją. Według wnioskodawcy wielkość populacji docelowej w dwóch pierwszych latach refundacji wyniesie lek Rekovelle będą stosowały w pierwszym roku refundacji i w drugim roku refundacji. Zdaniem wnioskodawcy w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji o refundacji zostanie osiągnięta stabilna wielkość sprzedaży leku Rekovelle (stan równowagi na rynku; udział w rynku refundowanych gonadotropin Z zebranych przez analityków Agencji danych wynika, że populacja docelowa może być wyższa od zakładanej przez wnioskodawcę. Ponadto przy zakładanej przez wnioskodawcę sprzedaży zapotrzebowanie na lek Rekovelle byłoby mniejsze od obecnie najrzadziej stosowanej koryfolitropiny alfa. Biorąc pod uwagę pozytywne aspekty związane ze stosowaniem leku Rekovelle, w tym m.in. zindywidualizowany schemat dawkowania, można przypuszczać, iż zapotrzebowanie na ten lek będzie większe niż zostało uwzględnione w AWB. Zdaniem ekspertów klinicznych, do których zwróciła się Agencji o opinię, udział leku Rekovelle w rynku może wynosić od 5 do 20%.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji docelowej oraz wariantu dodatkowego (komparator folitropina alfa i beta). Przeprowadzono również analizę wrażliwości dla kluczowych, zdaniem wnioskodawcy, parametrów, jednak tylko dla wariantu podstawowego AWB. Ze względu na brak analizy wrażliwości dla danych wejściowych innych niż liczebność populacji, przeprowadzonej w ramach wariantu dodatkowego, została ona przeprowadzona przez analityków Agencji i opisana w rozdziale 6.2.4. Poniżej natomiast przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy scenariuszy skrajnych wariantu dodatkowego.

Dla wariantu z RSS, w scenariuszu minimalnym oszacowano, że objęcie refundacją leku Rekovelle spowoduje obniżenie wydatków NFZ o PLN w pierwszym roku refundacji oraz o PLN w drugim roku refundacji. W wariancie maksymalnym z uwzględnieniem RSS wydatki NFZ spadną w pierwszym roku o PLN, a w drugim roku refundacji o PLN. Wartości oszacowane dla scenariuszy skrajnych różnią się od wydatków inkrementalnych oszacowanych w ramach scenariusza podstawowego o ok. w pierwszym roku refundacji oraz o ok. w drugim roku refundacji.

W przypadku nieuwzględnienia RSS odnotowano takie same procentowe różnice pomiędzy wynikami scenariuszy skrajnych i scenariusza podstawowego jak w wariacie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ (PLN)

Wariant analizy	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

Dla wariantu z RSS, w scenariuszu minimalnych oszacowano, że objęcie refundacją leku Rekovelle spowoduje podwyższenie wydatków z perspektywy wspólnej o PLN w pierwszym roku refundacji oraz o PLN w drugim roku refundacji. W wariancie maksymalnym z uwzględnieniem RSS wydatki z perspektywy wspólnej wzrosną w pierwszym roku o PLN, a w drugim roku refundacji o PLN. Wartości oszacowane dla scenariuszy skrajnych różnią się od wydatków inkrementalnych

oszacowanych w ramach scenariusza podstawowego o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz o ok. [redacted] w drugim roku refundacji.

W przypadku nieuwzględnienia RSS odnotowano takie same procentowe różnice pomiędzy wynikami scenariuszy skrajnych i scenariusza podstawowego jak w wariacie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej (PLN)

Wariant analizy	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia uwzględniając parametry testowane w ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę oraz dodatkowe dwa własne parametry: inną wartość DDD co opisano szerzej w rozdziale 3.1.2.3 i 5.3.4 oraz inne udziały w rynku leku Rekovelle. Szacując udziały leku Rekovelle w refundacji analitycy Agencji opierali się na opiniach ekspertów oraz danych NFZ dotyczących liczby pacjentek stosujących poszczególne refundowane gonadotropiny. Eksperci wskazali, iż lek Rekovelle po objęciu go refundacją będzie stosować 5 – 20% pacjentek (średnia 11%, Tabela 44). Analitycy Agencji przyjęli, iż średnia z opinii ekspertów będzie wyznaczała udział leku Rekovelle w rynku refundowanych gonadotropin w pierwszym roku refundacji, natomiast w drugim roku refundacji lek osiągnie maksymalny podany przez ekspertów udział w rynku. Biorąc pod uwagę dane otrzymane od NFZ, udział poszczególnych rekombinowanych gonadotropin (folitropiny alfa i folitropiny beta) w ryku wynosi ok. 20 – 30% (Tabela 45), tym samym można założyć, że jest to poziom możliwy do osiągnięcie przez lek Rekovelle.

Tabela 44. Udziały Rekovelle w rynku na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją		
	Odpowiedź eksperta	Średnia z odpowiedzi eksperta	Średnie ze wszystkich odpowiedzi
Prof. dr hab. Robert Spaczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości	*10 – 20%*	*15%*	*11%*
Prof. dr hab. Stanisław Horák Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości	*5%*	*5%*	
Dr Jarosław Niemoczyński Dyrektor medyczny Klin ki Bocian w Warszawie	*10 – 15%*	*12,5%*	

Tabela 45. Udziały poszczególnych gonadotropin w refundacji (grupa limitowa 69.1) w latach 2015–2017 na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2015		2016		2017	
	Liczba pacjentek	%	Liczba pacjentek	%	Liczba pacjentek	%
Koryfolitropina alfa	562	0,0%	643	0,0%	488	0,0%
Folitropina alfa	5 361	20,0%	5 243	20,0%	4 049	30,0%
Folitropina beta	5 138	20,0%	4 696	20,0%	3 249	20,0%
Menotropina	9 173	40,0%	8 762	40,0%	6 760	40,0%
Urofolitropina	1 984	10,0%	1 852	10,0%	1 019	10,0%
SUMA	**22 218**	**100,0%**	**21 196**	**100,0%**	**15 565**	**100,0%**

Wśród testowanych parametrów w analizie wrażliwości, największy wpływ na koszty inkrementalne z perspektywy NFZ miała wartość DDD folitropiny delta. W przypadku przyjęcia DDD na poziomie 10 µg

odnotowano 5-krotne zwiększenie oszczędności po stronie NFZ w wariancie z RSS i 22-krotne w wariancie bez RSS w porównaniu ze scenariuszem podstawowym (dodatkowym). Tak duże różnice w wynikach są spowodowane obniżeniem limitów finansowania poszczególnych prezentacji leku Rekovelle i znacznym zwiększeniem dopłaty pacjenta. Wyraźny wpływ na koszty inkrementalne NFZ miało również zwiększenie udziału Rekovelle w rynku oraz [redacted]. W obu powyższych wariantach odnotowano ponad 2-krotne zwiększenie oszczędności NFZ w porównaniu ze scenariuszem podstawowym (dodatkowym) zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i nieuwzględnienia RSS. Ponadto, w wariancie, w którym przyjęto [redacted] odnotowano 2-krotne zwiększenie oszczędności w przypadku nieuwzględnienia RSS. Natomiast w wariancie, w którym testowano [redacted] i w wariancie, w którym [redacted] odnotowano 2-krotne zmniejszenie oszczędności NFZ w przypadku nieuwzględnienia RSS. W wariantach z RSS efekt powyższych zmian nie był tak wyraźny. Pozostałe testowane zmiany parametrów miały nieznaczny wpływ na koszty inkrementalne z perspektywy NFZ. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ (PLN)

Wariant analizy	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant dodatkowy (podstawowy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Parametry analityków Agencji				
DDD Rekovelle wynoszące 10 µg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały leku Rekovelle w rynku w I i II roku refundacji wyniosą odpowiednio 11% i 20% (odpowiednio [redacted] i [redacted] pacjentów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Parametry uwzględnione w analizie wnioskodawcy				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok

Wśród parametrów testowanych w analizie wrażliwości na wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy wspólnej największy wpływ miały:

- zwiększenie udziału Rekovelle w rynku (w wariancie z RSS i bez RSS),

We wszystkich powyższych wariantach testowane parametry zwiększyły wydatki inkrementalne ok. 2-krotnie. Jednocześnie największe obniżenie wydatków inkrementalnych z perspektywy wspólnej odnotowano w przypadku wyznaczenia . Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej (PLN)

Wariant analizy	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant dodatkowy (podstawowy)				
Parametry analityków Agencji				
PDD Rekovelle wynoszące 10 µg				
Udziały leku Rekovelle w rynku w I i II roku refundacji wyniosą odpowiednio 11% i 20% (odpowiednio i pacjentów)				
Parametry uwzględnione w analizie wnioskodawcy				

Wariant analizy	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

6.3. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała obniżenie wydatków z perspektywy NFZ oraz zwiększenie wydatków z perspektywy wspólnej, niezależnie od uwzględnienia bądź nieuwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka, w przypadku objęcia refundacją leku Rekovelle w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Prognozowane wydatki NFZ związane z refundacją leku Rekovelle to PLN w I roku i PLN w II roku refundacji w przypadku uwzględnienia RSS. W przypadku nieuwzględnienia RSS wydatki NFZ na refundację leku Rekovelle wyniosą PLN w I roku i PLN w II roku refundacji.

W przypadku uwzględnienia RSS, odnotowano obniżenie wydatków płatnika publicznego o PLN oraz PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. Nieuwzględnienie RSS powodowało obniżenie wydatków NFZ o PLN w I roku oraz PLN w II roku refundacji.

Z perspektywy wspólnej wydatki na terapię lekiem Rekovelle wyniosą PLN i PLN w I i II roku refundacji w przypadku uwzględnienia RSS oraz PLN i PLN w tych samych latach w przypadku nieuwzględnienia RSS. Tym samym wydatki pacjentów wyniosą PLN w I roku refundacji i PLN w II roku refundacji.

W przypadku uwzględnienia RSS, odnotowano zwiększenie wydatków z perspektywy wspólnej PLN oraz PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. Nieuwzględnienie RSS powodowało zwiększenie wydatków z perspektywy wspólnej o PLN w I roku oraz PLN w II roku refundacji.

Wyniki wariantów skrajnych analizy, zakładających minimalną i maksymalną liczebność populacji docelowej, oraz wyniki analizy wrażliwości nie wpływają na wnioskowanie. Wydatki inkrementalne oszacowane w ramach scenariuszy skrajnych różnią się od wyników oszacowanych w ramach scenariusza podstawowego o ok. w pierwszym roku refundacji oraz o ok. w drugim roku refundacji zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Analiza wrażliwości przeprowadzona przez analityków Agencji wykazała, iż największy wpływ na koszty inkrementalne ma przyjęcie innej niż wskazywał wnioskodawca wartości DDD dla folitropiny delta. W przypadku przyjęcia DDD równego 10 µg odnotowano 5-krotne zwiększenie oszczędności po stronie NFZ w wariancie z RSS i 22-krotne w wariancie bez RSS w porównaniu z scenariuszem podstawowym. Jest to spowodowane przeniesieniem znacznej części kosztu terapii lekiem Rekovelle na pacjentki. Wydatki pacjentów na terapię lekiem Rekovelle w powyższym wariancie wynoszą ok. w I roku refundacji i ok. w II roku refundacji (2,5-krotne zwiększenie wydatków pacjentów). Poza wartością DDD, największy wpływ na koszty inkrementalne miało zwiększenie udziału Rekovelle w rynku oraz . W obu powyższych wariantach odnotowano ponad 2-krotne zwiększenie oszczędności NFZ w porównaniu z scenariuszem podstawowym zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i nieuwzględnienia RSS.

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest nieuwzględnienie wszystkich refundowanych komparatorów. , a w odpowiedzi na uwagi Agencji zawarte w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych, przedstawił wariant dodatkowy analizy, w którym uwzględnił również drugi komparator – folitropinę beta. Jednakże zdaniem analityków Agencji nie można wykluczyć, iż folitropina delta w przypadku objęcia jej refundacją będzie zmniejszała udziały w rynku również innych refundowanych gonadotropin.

Ponadto według analityków Agencji zakładana przez wnioskodawcę liczba pacjentek, które będą leczone lekiem Rekovelle może być zaniżona. Biorąc pod uwagę, iż w 2017 roku refundowane gonadotropiny stosowało łącznie 15,5 tys. pacjentek, w tym folitropinę alfa ok. 4 tys. pacjentek a folitropinę beta ok. 3 tys. pacjentek wskazana przez wnioskodawcę liczba kobiet stosujących refundowany lek Rekovelle (w I roku refundacji; w II roku refundacji) wydaje się zbyt mała. Jednakże testowane w analizie wrażliwości zwiększenie udziału Rekovelle w rynku nie wpłynęło na wnioskowanie z analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT–CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.07.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: follitropin delta, follitropin, Rekovelle. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację – francuską HAS 2017 oraz 2 rekomendacje negatywne – szkocką SMC 2017 oraz walijską AWMSG 2017. W rekomendacji HAS 2017 wskazano, iż rzeczywista korzyść wynikająca z zastosowania leku ma istotne znaczenie dla rozpatrywanego wskazania. Natomiast dwie pozostałe rekomendacje były negatywne z powodu niezłożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

Tabela 48 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla folitropiny delta stosowanej w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

Autorzy rekomendacji	Wskazanie	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2017	Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.	Stanowisko: Rekovelle (folitropina delta) rekomendowany do refundacji na poziomie 100%. Uzasadnienie: HAS uznało, że rzeczywista korzyść wynikająca z zastosowania leku ma istotne znaczenie dla rozpatrywanego wskazania. Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu leczniczego Rekovelle do wykazu leków refundowanych i produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu i dawkach wymienionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
AWMSG 2017		Stanowisko: Rekovelle (folitropina delta) nie powinien być refundowany. Uzasadnienie: Z powodu niezłożenia wniosku do AWMSG przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lek nie może być zatwierdzony do stosowania w Walii w ramach publicznej opieki zdrowotnej.
SMC 2017		Stanowisko: Rekovelle (folitropina delta) nie powinien być finansowany. Uzasadnienie: Z powodu niezłożenia wniosku do SMC przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lek nie może być zarekomendowany do stosowania w Szkocji w ramach publicznej opieki zdrowotnej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę, w obrocie w innych krajach znajdują się 3 prezentacje wnioskowanej interwencji.

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	100%	Bez ograniczeń	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	Bez ograniczeń	Nie
Dania	100%	Bez ograniczeń	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	100%	Bez ograniczeń	Nie
Holandia	Nie podano poziomu refundacji	Maksimum 3 cykle	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Pacjent płaci pierwsze [redacted], pozostała część leku jest refundowana	Bez ograniczeń	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	50%	Bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	100%	Bez ograniczeń	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wie ka Brytania	100%	Bez ograniczeń	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2017 rok (http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en; dostęp: 08.08.2018

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Rekovelle jest obecnie refundowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Tylko jeden z krajów – Słowenia ma zbliżonego poziomu PKB do Polski. Poziom refundacji w większości krajów wynosi 100%. Jedynie w Niemczech poziom refundacji wynosi 50%, natomiast na Islandii pacjentki płacą pierwsze , pozostała część leku jest refundowana. Wnioskodawca nie podał poziomu refundacji obowiązującego w Holandii. Ponadto jedynie w tym kraju wprowadzono ograniczenie refundacji do 3 cykli leczenia. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka. We wszystkich krajach minimalne ceny zbytu netto leków są wyższe niż proponowane przez wnioskodawcę ceny zbytu netto.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Pismami z dnia 27 kwietnia 2018 r., znak PLR.4600.574.2018.2.IS, PLR.4600.573.2018.2.IS, PLR.4600.572.2018.2.IS (data wpływu do AOTMiT 10 maja 2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 72 mcg/2,16 ml, 1 wstrzykiwacz 2,16 ml + 9 igieł, kod EAN: 5909991343033; Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026; Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Proponowana cena zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Rekovelle wynosi:

- 72 mcg/2,16 ml –
- 36 mcg/1,08 ml –
- 12 mcg/0,36 ml –

Deklarowany poziom odpłatności to ryczałt, co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował włączenie analizowanych prezentacji leku Rekovelle do istniejącej grupy limitowej 69.1, Hormony płciowe – gonadotropiny.

Lek Rekovelle nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie w analizowanym wskazaniu podlegało natomiast 5 innych gonadotropin (leki: Puregon, Elonva, Fostimon, Menopur i Gonal-f). Wszystkie oceny zostały przeprowadzone w 2014 r. Stanowiska RP i opinie Prezesa Agencji dla tych leków były pozytywne.

Problem zdrowotny

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) niepłodność to choroba układu rozrodczego określana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia specjalistycznego.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowany ze środków publicznych wskazał folitropinę alfa, folitropinę beta, koryfolitropinę alfa, urofolitropinę i menotropinę. Wybór komparatorów w APD jest prawidłowy – zgodny z obecną praktyką kliniczną. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin bez wskazywania konkretnych substancji. Wybór jest również zgodny z opiniami ekspertów klinicznych Agencji. Należy jednak zaznaczyć, iż wybrane przez wnioskodawcę komparatory nie zostały uwzględnione w AE i AWB. Uwzględniono w nich jedynie folitropinę alfa i folitropinę beta. Dla pozostałych technologii wnioskodawca w AE przedstawił jedynie zestawienie kosztów. Brak przeprowadzenia CMA dla porównania z menotropiną, koryfolitropiną i urofolitropiną zostało uzasadnione przez wnioskodawcę faktem, iż zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz z wymogami ustawy o świadczeniach w art. 25 pkt 14 lit. c tiret 1 Ustawy o refundacji należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Wnioskodawca zaznaczył jednocześnie, że nie odnaleziono badań randomizowanych, które umożliwiłyby wykonanie wiarygodnego porównania folitropiny deltawzględem folitropiny beta, koryfolitropiny alfa, menotropiny i urofolitropiny, a odnaleziono badanie umożliwiające wykonanie porównania (bezpośredniego) z folitropiną alfa, dlatego jedynie ta technologia stanowi według wnioskodawcy jedyny komparator uwzględniony w analizie podstawowej.

W analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż *odstąpiono od wykonywania obarczonych określoną niepewnością porównań względem pozostałych komparatorów*.

Zdaniem analityków Agencji zasadnym byłoby przeprowadzenie zarówno w analizie klinicznej, jak i w analizie ekonomicznej porównania względem wszystkich komparatorów, ze względu na fakt, iż wytyczne traktują wszystkie terapie gonadotropinami równorzędnie, nie wskazując konkretnych substancji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej folitropiny delta stosowanej u dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w porównaniu z substancjami czynnymi, które obecnie są finansowane w Polsce w kontrolowanej stymulacji jajników (COS, ang. *controlled ovarian stymulation*), w ramach grupy limitowej *Hormony płciowe – gonadotropiny* i są obecnie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej tj.: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, urofolitropina i menotropina. Do AKL włączono 2 badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji: badanie RCT ESTHER-1 (I cykl COS) oraz jego kontynuację – badanie ESTHER-2 (II i III cykl COS u kobiet, u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu ESTHER-1). Do badania ESTHER-1 włączono 1329 kobiet w wieku 18-40 lat.

Wyniki przedłożonej analizy klinicznej wskazują na nie mniejszą skuteczność folitropiny delta w porównaniu z folitropiną alfa w zakresie odsetka trwającej ciąży (OR=0,96; 95%CI: 0,76; 1,21; p=0,71 dla I cyklu – populacja mITT) oraz wskaźnika utrzymującej się implantacji (OR=0,98; 95%CI: 0,77; 1,24; p=0,84 dla I cyklu – populacja mITT) stanowiących pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniu ESTHER-1. Nie uzyskano również różnic IS w zakresie większości pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w tym punktów końcowych związanych z ciążą, tj. częstość występowania kobiet, które urodziły, co najmniej 1 żywe dziecko, częstość występowania kobiet, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie, częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG, częstość występowania ciąży klinicznej, częstość występowania żywej ciąży i wskaźnik implantacji.

Częstość występowania trwającej ciąży w grupie pacjentek przyjmującej folitropinę delta w I cyklu leczenia wyniosła 30,7%, natomiast w grupie stosującej folitropinę alfa 31,6%. Następnie w cyklu II trwająca ciąża wystąpiła u 27,8% kobiet stosujących folitropinę delta i 25,7% kobiet przyjmujących folitropinę alfa. W ostatnim cyklu ilość ciąż wyniosła odpowiednio 27,4% i 28,0%. Natomiast odsetek kobiet, które urodziły co najmniej 1 żywe dziecko po pierwszym cyklu terapii wynosiła odpowiednio 29,8% i 30,7%.

Należy zaznaczyć, iż wnioskodawca nie przeprowadził analizy porównawczej z innymi komparatorami, jednakże odniósł się do wytycznych klinicznych NICE z 2013 r., w których przedstawiono 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 różnic IS pomiędzy rekombinowanymi gonadotropinami i gonadotropinami otrzymanymi z moczu w odniesieniu do częstości urodzeń żywego dziecka, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania poronienia i ciąży mnogiej oraz częstości występowania OHSS (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome* – zespół hiperstymulacji jajników).

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w badaniu ESTHER-1 i ESTHER-2. W obu badaniach nie odnotowano zgonów. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z częstością ≤2% w grupie folitropiny delta i folitropiny alfa. W ramach analizy klinicznej nie stwierdzono IS różnicy pomiędzy obiema grupami w zakresie: działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (m.in. OHSS, częstość występowania wczesnej utraty ciąży, częstość występowania poronienia i częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym), zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie ogółem oraz poszczególnych, najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania folitropiny delta vs folitropina alfa oraz w scenariuszu dodatkowym dla folitropinny delta vs folitropina beta. Po zaktualizowaniu cen względem najnowszego obwieszczenia MZ wykazano, że refundacja produktu leczniczego Rekovelle w miejsce produktów leczniczych zawierających folitropinę alfa spowoduje oszczędności po stronie płatnika publicznego w wysokości w wysokości [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) na jednego pacjenta leczonego maksymalnie przez trzy cykle, a koszty z perspektywy wspólnej w wysokości [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS). Refundowanie Rekovelle w miejsce folitropiny beta spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) oraz koszty z perspektywy wspólnej równe [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS). Ceny progowe oraz ceny zgodne z art. 13 bez RSS/ z RSS są niższe nie proponowana CZN. Ograniczeniem AE zdaniem analityków Agencji jest nieuwzględnienie wszystkich refundowanych komparatorów wymienionych w AKL oraz APD. Dla wszystkich wymienionych w APD

gonadotropin wnioskodawca zestawił koszty z perspektywy wspólnej z kosztami stosowania Rekovelle. Z perspektywy wspólnej stosowanie Rekovelle jest droższe niż terapia innymi refundowanymi gonadotropinami. Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest również uwzględnienie DDD folitropiny delta oszacowanej jedynie podstawie danych dotyczących zużycia folitropiny alfa.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją leku Rekovelle będzie skutkowało W wariancie najbardziej prawdopodobnym wykazano, iż w przypadku przyjęcia mechanizmu RSS, wydatki NFZ w pierwszym roku refundacji PLN, a w drugim roku refundacji o PLN. Natomiast w wariancie bez RSS wydatki NFZ PLN w pierwszym roku refundacji i PLN w drugim roku refundacji.

Ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie jako komparatorów wszystkich refundowanych gonadotropin i jednoczesne założenie, że lek Rekovelle po objęciu go refundacją będzie zmniejszał udziały w rynku wyłącznie refundowanych produktów leczniczych zawierających folitropine alfa bądź folitropinę beta.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Rekovelle w analizowanym wskazaniu. Francuski HAS rekomendował 100% refundację Rekovelle w analizowanym wskazaniu. Rekomendacja walijska i szkocka był negatywne ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji **(§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)**. Wyjaśnienie: W analizie przedstawiono ograniczone dane epidemiologiczne dotyczące niepłodności oraz liczebności populacji poddawanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. Przedstawione w analizach dane nie stanowią przeglądu dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego	TAK	W ramach uzupełnienia podano informację, że nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących wskaźnika chorobowości czy zachorowalności dla populacji chorych poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, ale procedura ta jest związana z technikami wspomaganego rozrodu. W APD przedstawiono przegląd danych epidemiologicznych dot. populacji polskiej wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI.
Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii **(§ 5 ust. 2 pkt 1)**. W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy **§ 5 ust. 3 i 4** Rozporządzenia. Analizy wpływu na budżet (AWB) nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje **(§ 6 ust. 1 pkt 3)**. AWB nie zawiera również ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją **(§ 6 ust. 1 pkt 4)** oraz przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją **(§ 6 ust. 1 pkt 5).** Wyjaśnienie: w AE i AWB wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich komparatorów przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego (APD) i AKL (innych niż folitropina alfa gonadotropin refundowanych z budżetu państwa). Nie uwzględniono również faktu, iż badania diagnostyczne wykonywane w celu oceny rokowania w zakresie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajeczkowania, w przypadku stosowania folitropiny alfa obejmować mogą zarówno ocenę poziomu FSH, jak i AMH, za pomocą różnych testów, a nie jak w przypadku folitropiny delta jedynie oceny poziomu AMH za pomocą testu Elecsys AMH Plus. Jednocześnie biorąc pod uwagę fakt, iż wybraną metodą analityczną w AE była analiza minimalizacji kosztów wyniki dotyczące różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania analizowanych technologii nie powinny być uwzględnione. Zdaniem Agencji koszty te mogą zostać uwzględnione jedynie w analizie wrażliwości AWB. Należy również zaznaczyć, iż uwzględnione koszty gonadotropin powinny stanowić rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego (koszty na podstawie danych DGL).	TAK/?	Jako komparator w AE uznano refundowane FSH – folitropinę alfa i beta. Dla pozostałych wymienionych w APD komparatorów w AE zestawiono jedynie koszty stosowania terapii. W uzupełnieniach uwzględniono koszty testów diagnostycznych: koszt pomiaru FSH uwzględniono po stronie komparatora, koszt testu AMH uznano jako nieróżniący, ze względu na wykonywanie go zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora. Po uzupełnieniach nie uwzględniono różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania analizowanych technologii. Uwzględnione koszty na podstawie Obwieszczenia MZ stanowi podejście konserwatywne i uznano je za słuszne.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza wpływu na budżet (AWB) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana **(§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia)**. Wyjaśnienie: W analizie podano, iż obecnie lek Rekovelle, ze względu na brak refundacji, nie jest stosowany przez pacjentki w Polsce. Jednakże załączone przez wnioskodawcę dane od zamawiającego dotyczące prognozy sprzedaży leku Rekovelle w przypadku objęcia leku refundacją bądź braku refundacji sugerują, iż lek Rekovelle w 2017 r. był stosowany przez pacjentki w Polsce. Proszę o przedstawienie i uwzględnienie w analizie aktualnych danych sprzedażowych dotyczących produktów zawierających folitropinę delta.	TAK	–
Analiza wrażliwości AWB nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania **(§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).** Wyjaśnienie: Ze względu na fakt, iż scenariusze skrajne AWB oparte są jedynie na danych od zamawiającego wykorzystanych również w oszacowaniach scenariusza podstawowego, należałoby przeprowadzić analizę wrażliwości z uwzględnieniem innych danych służących do oszacowania liczebności populacji docelowej oraz średniego zużycia analizowanych leków.	NIE	W AWB uwzględniono wariant oszacowania liczebności populacji docelowej oparty na innych danych niż od zamawiającego. Scenariusz ten nie został jednak uwzględniony w scenariuszach skrajnych. W AWB nie zawarto scenariusza uwzględniającego inne średnie zużycie analizowanych leków.
AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (…) **(§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).** Wyjaśnienie: W AWB nie opisano szczegółowych założeń prowadzących do oszacowania populacji docelowej. Przedstawione oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej oraz populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest oparte na danych od zamawiającego dotyczących liczby cykli leczenia w ramach kontrolowanej stymulacji jajn ków w latach 2017-2023. Nie podano uzasadnienia i źródła powyższych założeń.	TAK	–

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego:

- Brak uwag.

Analiza kliniczna:

- brak uwag.

Analiza ekonomiczna:

- Wyniki analizy ekonomicznej uwzględniają wyniki Analizy Klinicznej, jednakże nie przeprowadzono analizy CMA względem części komparatorów wskazanych w analizie klinicznej, których podobna skuteczność została uzasadniona wynikami przeglądy van Valey 2011. W analizie ekonomicznej przeprowadzono jedynie zestawienie kosztów dla części komparatorów.
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości uwzględniającej inny sposób szacowania DDD.

Analiza wpływu na budżet:

- Pomimo współpłacenia za leki z grupy 69.1 oraz wnioskowanej refundacji aptecznej leku Rekovelle, nie przedstawiono kosztów ponoszonych na pacjenta, ich wartości średnich bądź zakresu.
- W ramach szacowania liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek Rekovelle nie testowano różnych wariantów przejęcia rynku.
- Nie przeprowadzono wielkokierunkowej analizy wrażliwości, ponadto w ramach analizy wrażliwości nie testowano innych sposobów szacowania DDD.

Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Buur Rasmussen 2016	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.
EU-CTR 2013-001616-30	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.
Nyboe Andersen 2017	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.
van Wely 2011	Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, Van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD003973.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NICE 2013	National Institute for Health ad Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment Clinical guideline Published: 20 February 2013 (aktualizacja wrzesień 2017 r.).
PTG/PTMR 2012	Polish Gynecological Society and Polish Society for Reproductive Medicine recommendations for the diagnosis and treatment of infertility. Ginekol Pol. 2012, 83, 149-154
Pozostałe publikacje	
AWA_ OT. 4350-5.2014 _ Gonal-f (folitropina alfa)	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Gonal-f (folitropina alfa) 75 IU i 900 IU we wskazaniach: brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajn ków) 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 jajn kowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-5/2014.
ChPL Gonal-f	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-f. Źródło:http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000071/WC500023748.pdf [dostęp: 02.07.2018]
ChPL Puregon	Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000086/human_med_001002.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp: 02.07.2018]
ChPL Rekovelle	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rekovelle. Źródło:http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003994/WC500220235.pdf [dostęp: 02.07.2018]
EMA 2017	European Medicines Agency, Assessment report Rekovelle®,13 October 2016, 1-95.
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2014	Rekomendacja nr 51/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Menopur, menotropinum 1200 IU FSH+1200 IU LHx1, Menopur, menotropinum 600 IU FSH+600 IU LHx1, Menopur, menotropinum 75 IU FSH+75 IU LHx5, we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajn ków w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART).
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 124/2014	Rekomendacja nr 124/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fostimon (urofollitropinum); proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m.+1 ml rozpuszczaln ka; we wskazaniach: stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART), brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 141/2014	Rekomendacja nr 141/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gonal-f 300 j.m./0,5 ml (folitropinum alfa) - 22 mcg/0,5ml - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz oraz Gonal-f 450 j.m./0,75 ml (folitropinum alfa) – 33 mcg/0,75 - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz; we wskazaniach: brak jajeczkowania (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 jajn kowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luitenizującym LH.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 8/2014	Rekomendacja nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Elonva (koryfolitropina alfa), we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajn kowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2014	Rekomendacja nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajn ków celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
Stanowisko RP 140/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f (folitropina alfa) 900 j.m. (kod EAN: 5909990007240) we wskazaniach: brak jajeczkowania (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.
Stanowisko RP nr 12/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa) EAN 5909997099482 we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.
Stanowisko RP nr 13/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa) EAN 5909997099499 we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.
Stanowisko RP nr 139/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f (folitropina alfa) 75 j.m. (kod EAN: 5909990697304) we wskazaniach: brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajn ków) 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.
Stanowisko RP nr 14/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Puregon (folitropina beta) EAN 5909990339754 we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajn ków celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
Stanowisko RP nr 141/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Fostimon (urofolitropina) (kod EAN: 5909991083212) we wskazaniach: brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu; stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART).
Stanowisko RP nr 15/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Puregon (folitropina beta) EAN 5909990339761 we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
Stanowisko RP nr 56/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Menopur (EAN 5909990812905) we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach techn k rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART).
Stanowisko RP nr 57/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Menopur (EAN 5909990812981) we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach techn k rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART).
Stanowisko RP nr 58/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Menopur (EAN 5909990981113) we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach techn k rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART).
Rowen 2012	Rowen D., Brazier J., Tsuchiya A., Alava M.H., Valuing states from multiple measures on the same visual analogue sale: a feasibility study, Health Econ. 2012 Jun;21(6):715-29.
Stratton 2000	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. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK233313/ [dostęp: 05.03.2018 r.]
Sivignon 2016	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.
Strowitzki 2016a	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.
Strowitzki 2016b	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.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0, Warszawa 2016.

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.0. [redacted], Mahta, Warszawa, marzec 2018

Zał. 2. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.0. [redacted], Mahta, Warszawa, marzec 2018

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.2. [redacted], Mahta, Warszawa, 24 lipca 2018

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Rekovelle (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wersja 1.2. [redacted], Mahta, Warszawa, 24 lipca 2018