

Liečivo folitropín beta (Puregon) v indikácii liečby ženskej neplodnosti v populácii dospelých žien a nedostatočnej spermatogenézy v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu v populácii dospelých mužov

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38272, 38273

ATC skupina:
G03GA06

ŠÚKL kód:
42506, 42275

Publikované dňa:
21.10.2026

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Puregon v indikácii kontrolovanej ovariálnej stimulácie u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu a nedostatočnej spermatogenézy u mužov, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady za balenie Puregon 300 IU/0,36 ml na maximálne ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti DR navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 46 €/balenie a za balenie lieku Puregon 900 IU/1,08 ml maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti DR navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 139 €/balenie. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Neplodnosť alebo porucha plodnosti je definovaná ako neschopnosť páru počať spontánne pri pravidelnom nechránenom pohlavnom styku v dĺžke trvania viac ako 12 mesiacov. Príznaky neplodnosti sú skôr spojené s podkladovým ochorením, ktoré spôsobuje neplodnosť. Na liečbu neplodnosti sa používa aj kontrolovaná ovariálna stimulácia v rámci metód asistovanej reprodukcie.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **FOLB = Folitropín beta**
Liek Puregon nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. advanced therapy medicinal product).
 - Komparátormi sú režimy:
 - **FOLA** = Folitropín alfa
 - **hMG** = ľudský menopauzový gonadotropín
 - **Kombinácia gonadotropínov** = zastúpená kombináciou rekombinantného folikulostimulačného hormónu (rFSH) a luteinizačného hormónu (LH)
 - **FOLD** = Folitropín delta

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **FOLB preukázal podobný prínos v ukazovateľoch účinnosti v porovnaní s komparátormi FOLA, hMG, kombinácia gonadotropínov a FOLD.**
- Voči komparátoru FOLA dosiahol FOLB podobný prínos v ukazovateľoch súvisiacich s fertilitou, napr. počet získaných oocytov alebo počet embryí na základe publikácie Tulppala et al. (1999).
- Voči komparátoru hMG dosiahol FOLB podobný prínos v ukazovateľoch súvisiacich s fertilitou, napr. počet získaných oocytov, počet embryí, miera implantácie a miera klinickej gravidity na základe publikácie Jansen et al. (1998). V žiadnom z ukazovateľov nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel.
- Podobný prínos FOLB voči komparátoru kombinácie gonadotropínov konštatujeme na základe dôkazu o podobnom prínose v účinnosti rekombinantných folikulostimulačných hormónov (rFSH) a kombinácie gonadotropínov (rFSH + luteinizačný hormón (LH)) podľa publikácie Conforti et al. (2021). Napriek tomu, že v publikácii Conforti et al. (2021) nebol komparátor rFSH konkretizovaný, máme za to, že FOLB patrí medzi štandardné liečby skupiny rFSH.
- Voči komparátoru FOLD dosiahol FOLB podobný prínos v ukazovateli počtu získaných oocytov a hladín hormónov (FSH/LH) na základe štúdie STORK.
- Kvalita života v publikáciách nebola reportovaná. Z charakteru podobnosti uvádzaných liečob kvalitu života považujeme za podobnú.

- Komparatívna analýza bezpečnosti v publikáciách nebola reportovaná, okrem porovnania rFSH a kombinácie gonadotropínov a FOLB voči hMG, kde neboli zistené zásadné rozdiely v bezpečnostnom profile liečob.
- Za limitáciu internej validity považujeme nejednoznačnosť v druhu podávaného rFSH, zahnutie pacientok vo veku 35 rokov a viac a nízky počet štúdií, ktoré analyzovali klinický efekt kombinácie gonadotropínov v špecifických vekových skupinách v metaanalýze Conforti et al. (2021). Za limitáciu v štúdií Jansen et al. (1998) považujeme nízky počet pacientok, ktoré sa zúčastnili štúdie.
- Za limitáciu externej validity považujeme zahrnutie výlučne japonskej populácie pacientok v štúdií STORK a zahnutie pacientok vo veku 35 rokov a viac v štúdií Conforti et al. (2021), čo nemusí korešpondovať s aplikovaním v slovenskej klinickej praxi. Ako výraznú limitáciu externej validity považujeme absenciu porovnania FOLB voči hMG a FOLA v populácii dospelých mužov na liečbu nedostatočnej spermatogenézy v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **FOLB pri požadovanej výške úhrady 46,40 € za balenie Puregon 300 IU/0,36 ml a 139,20 € za balenie Puregon 900 IU/1,08 ml nespĺňa spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR (doplnenom v rámci odpovede na Výzvu na opravu) dosiahol FOLB inkrementálne náklady voči FOLA vo výške -74 €, voči hMG vo výške -24 €, voči kombinácii gonadotropínov vo výške -174 € a voči FOLD vo výške -0,06 € na priemerný liečebný cyklus. V predložennom základnom scenári sme identifikovali jeden aspekt, ktorý sme upravili na klinicky hodnovernejší.
- Aby bol liek Puregon nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie lieku Puregon 300 IU/0,36 ml môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti DR navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 46,40 €/balenie a za balenie lieku Puregon 900 IU/1,08 ml maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti DR navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 139,20 €/balenie.
- Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku. To znamená, že nevnímame zásadné riziko, že by pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade neboli v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Puregon pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■-tisíc € a čistý dopad liečby liekom Puregon ako úsporu vo výške ■■■-tisíc €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu populácie vhodnej na liečbu liekom Puregon.**

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov VZP na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	4
Použité skratky	5
Časový priebeh hodnotenia	6
Informácie o dokumente	7
1. Predmet hodnotenia	8
1.1. Výskumné otázky	8
1.2. Inklúzne kritériá	8
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	13
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	13
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	14
3.3. Opis intervencie (B0001)	16
3.4. Registrácia technológie (A0020)	17
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	17
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	17
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	18
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	20
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	20
4.2. Výsledky účinnosti	21
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	24
4.4. Výsledky bezpečnosti	24
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	24
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	26
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	26
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	27
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	28
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	29
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR	29
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	30
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	31
7.1. Etická analýza	31
7.2. Organizačné aspekty	32
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	32
7.4. Právne aspekty	33
8. Zdroje	34
9. Apendix	35
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	35
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	35

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	8
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	20
Tabuľka 3: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz	20
Tabuľka 4: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa základného scenára DR	27
Tabuľka 5: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa nastavenia NIHO	27
Tabuľka 6: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	28
Tabuľka 7: Predpokladaný počet pacientiek liečených komparátormi podľa základného scenára DR	29
Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	30

Obrázky

Obrázok 1: Prehľad najčastejších patologických stavov spojených s infertilitou	14
Obrázok 2: Schematický prehľad smernice „stimulácia vaječníkov pre IVF/ICSI“ podľa ESHRE (2020)	16
Obrázok 3: Výsledky štúdie Tulppala et al. (1999)	21
Obrázok 4: Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov v štúdií Jansen et al. (1998)	21
Obrázok 5: Forest plot znázorňujúci účinok kombinácie r-hFSH + r-hLH v porovnaní s monoterapiou r-hFSH v ukazovateli miery klinickej gravidity. Podskupiny pacientok: a) vek ≥ 35 rokov, b) vek od 35 do 40 rokov	22
Obrázok 6: Výsledky štúdie STORK v ukazovateľoch odpovede vaječníkov	23

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AFC	Počet antrálnych folikulov
AMH	anti-Müllerov hormón
ART	Programy asistovanej reprodukcie
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CFA	Korifolitropín alfa
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis)
COS	Riadená ovariálna stimulácia
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
END	Endokrinológ
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
ESHRE	Európska spoločnosť pre ľudskú reprodukciu a embryológiu (z angl. European Society of Human Reproduction and Embryology)
ET	Transfer embrya
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FOLA	Folitropín alfa
FOLB	Folitropín beta
FOLD	Folitropín delta
GIFT	Intratubárny transfer gamét
GnRH	Hormón uvoľňujúci gonadotropín (z angl. Human menopausal gonadotropin)
GYN	Gynekológ
hCG	Humánny choriogonadotropín
HDP	Hrubý domáci produkt
hMG	Ľudský menopauzový gonadotropín
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
ICSI	Intracytoplazmatická injekcia spermie (z angl. Intracytoplasmic sperm injection)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
IVF	<i>In vitro</i> fertilizácia
LH	Luteinizačný hormón
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia

MP	Metodická príručka
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OHSS	Ovariálny hyperstimulačný hormón
OPU	Ovariálna punkcia
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PCOS	Syndróm polycystických ovárií (z angl. polycystic ovary syndrome)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
rFSH	Rekombinantný folikulostimulačný hormón
RPM	Reprodukčná medicína
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organisation)
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	10.12.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	18.6.2026 – 17.7.2026 (17.6.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 17.7.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	21.10.2026
Celkové trvanie hodnotenia	286 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Ing. Jana Juráková, PhD.

Rola autorov: VV je prvým autorom hodnotenia; JJ je druhou autorkou hodnotenia.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Varga V., Juráková J.: Liečivo folitropín beta (Puregon) v indikácii liečby ženskej neplodnosti v populácii dospelých žien a nedostatočnej spermatogenézy v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu v populácii dospelých mužov. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL212; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • N97 Ženská neplodnosť • Z31.1 Umelé oplodnenie • Z31.2 Oplodnenie <i>in vitro</i> (v skúmavke) Populácia podľa EMA¹: • U dospelých žien: ○ Puregon je indikovaný na liečbu ženskej neplodnosti v nasledujúcich klinických stavoch: ▪ Anovulácia (vrátane syndrómu polycystických ovárií, PCOS) u žien, ktoré nereagovali na liečbu klomiféncitrátom. ▪ Riadená ovariálna hyperstimulácia na indukciu vývoja viacpočetných folikulov v liečebných programoch asistovanej reprodukcie [napr. <i>in vitro</i> fertilizácia/transfer embrya (IVF/ET), intratubárny transfer gamét (GIFT) a intracytoplazmatická injekcia spermií (ICSI)]. • U dospelých mužov: ○ Nedostatočná spermatogenéza v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • U dospelých žien: ○ Puregon je indikovaný na liečbu ženskej neplodnosti v nasledujúcich klinických stavoch: ▪ Anovulácia (vrátane syndrómu polycystických ovárií, PCOS) u žien, ktoré nereagovali na liečbu klomiféncitrátom. ▪ Riadená ovariálna hyperstimulácia na indukciu vývoja viacpočetných folikulov v liečebných programoch asistovanej reprodukcie [napr. <i>in vitro</i> fertilizácia/transfer embrya (IVF/ET), intratubárny transfer gamét (GIFT) a intracytoplazmatická injekcia spermií (ICSI)].

¹ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	• U dospelých mužov: ○ Nedostatočná spermatogenéza v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu. • Hradená liečba sa môže indikovať a) na schválenom pracovisku pre in vitro fertilizáciu (IVF) pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade 1. tubárneho faktora: chýbania alebo nepriechodnosti vajčikovodov potvrdené kontrastnou vyšetrovacou technikou (na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu), zrasty v malej panve zapríčínujúce porušenie funkcie vajčikovodov; 2. endometriózy potvrdenej laparoskopicky, laparotomicky alebo histologicky. Pri endometriómoch USG realizované špecialistom; 3. príznakov syndrómu polycystických ovárií (PCOS) potvrdených hormonálne, ultrazvukovo a klinicky; 4. nezvratného poškodenia vaječníkov, ktoré je potvrdené biochemicky, LSK alebo LPT; 5. idiopatickej sterility, ktorá je neúspešne liečená jeden rok; 6. mužského faktora neplodnosti: opakovaný patologický spermogram, ejakulačná dysfunkcia a ochorenia súvisiace s chemoterapiou alebo poúrazovými stavmi, ktoré sú overené urológom, andrológom; 7. imunologických príčin neplodnosti; 8. rizika dedičného ochorenia na genetickom podklade potvrdené klinickým genetikom je indikáciou na vyšetrenie embryí metódou PGD; 9. endokrinných príčin neplodnosti, potvrdených endokrinológom; 10. Uterus myomatosus: v prípadoch po operačnej alebo farmakologickej liečbe, kedy je dosiahnutý optimálny funkčný aj morfológický stav maternice na graviditu; 11. veku ženy 37 rokov a viac; 12. za účelom kryokonzervácie oocytov u žien so zníženou ovariálnou rezervou, u žien s onkologickým ochorením a u žien s medicínskou indikáciou na IVF. b) v špecializovanej ambulancii pre diagnostiku a liečbu sterility po preukázaní hormonálnych výsledkov a priechodnosti vajčikovodov, pri hypogonadotropných stavoch, pri ľahkých formách oligoasthenospermii (2 mil. spermii /1ml) alebo pri potvrdenej anovulácii. c) v endokrinologickej ambulancii u pacientov s deficitom gonadotropínov. • Preskripčné obmedzenie: END, GYN, RPM
Intervencia (Intervention)	
	Folitropín beta

Komparátor (Comparator)	
	Folitropín alfa (FOLA) Folitropín delta (FOLD) Ľudský menopauzový gonadotropín (hMG) Kombinácie gonadotropínov
Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Počet získaných oocytov počas COS Miera prebiehajúcich gravidít Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D² a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

² [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESHRE³.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO ZHL89.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 06.03.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 20.03.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako už v minulosti hodnotila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

³ ESHRE z angl. European Society of Human Reproduction and Embryology

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Poruchy plodnosti, resp. neplodnosť je podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO; z angl. World Health Organisation) problémom páru. Neplodnosť je definovaná ako neschopnosť páru počať spontánne pri pravidelnom nechránenom pohlavnom styku v dĺžke trvania viac ako 12 mesiacov, alebo ako zhoršenie schopnosti jednotlivca rozmnožovať sa. Príčiny sú multifaktoriálne, často sa vzájomne prelínajú. Na ich diagnostike a liečbe sa podieľa viacero klinických disciplín, ktorých úzka spolupráca je základom pre úspešnosť liečby.

Závažnosť a symptómy

Neplodnosť sama o sebe nemusí spôsobovať žiadne výrazné príznaky. Jediným príznakom je často dlhší čas snahy o otehotnenie bez úspechu. Príznaky sú skôr spojené s podkladovým ochorením, ktoré spôsobuje neplodnosť (Obrázok 1).

Obrázok 1: Prehľad najčastejších patologických stavov spojených s infertilitou

 Najčastejšie patologické stavy spojené s infertilitou		
Patologický stav ako príčina infertility	Ženy	Muži
Hypogonádotropný hypogonadizmus	x	x
Hyperprolaktinémia	x	x
Infekcia	x	x
Systémové ochorenia	x	x
Faktory životného štýlu (frekvencia pohlavného styku, reštrikcia v príjme potravy a nadmerné cvičenie, stres, obezita, fajčenie – inhalácia aerosolov z horenia tabaku, z nahrievania tabaku a z elektronických cigariet, konzumácia marihuany a príjem alkoholu a návykových látok)	x	x
Imunologické faktory	x	x
Onkologické ochorenia	x	x
Genetické faktory (kosangvinita, porucha funkcie cilií, cystická fibróza)	x	x
Predčasné zlyhanie vaječníkov	x	
Syndróm polycystických vaječníkov	x	
Endometrióza	x	
Myómy	x	
Endometriálne polypy	x	
Tubárny faktor	x	
Porucha funkcie semenníkov		x
Post-testikulárne poruchy		x
Kvalita spermií		x
Endokrinné disruptory		x

Zdroj: [1]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Na Slovensku bol v roku 2023 publikovaný štandardný postup “Diagnostika, liečba a prevencia porúch plodnosti z roku 2023” [2]. Tieto postupy sú adaptáciou medzinárodných postupov pre starostlivosť o ženy/páry s poruchou plodnosti – ESHRE 2020 (Európska spoločnosť pre humánnu reprodukciu a embryológiu/European Society of Human Reproduction and Embryology) [3].

Jednou z možností liečby neplodnosti je kontrolovaná ovariálna stimulácia (COS, z angl. Controlled ovarian stimulation), ktorá sa využíva v rámci asistovanej reprodukcie (ART, z angl. Assisted reproduction technology), ako je napríklad *in vitro* fertilizácia (IVF) alebo intracytoplazmatická injekcia spermie (ICSI, z angl. Intracytoplasmatic sperm injection) [1].

Prvým krokom IVF/ICSI je COS. Ovariálna stimulácia je definovaná ako farmakologická liečba za účelom indukcie vývoja folikulov. Môže slúžiť na: plánovanie pohlavného styku, intrauterinnú insemináciu alebo na získanie oocytov súčasne (ich získanie pomocou folikulárnej aspirácie) [4].

Pacientky podstupujúce COS vedúce k ovariálnej punkcii (OPU) rozdeľujeme do 3 základných skupín podľa ich ovariálnej rezervy (funkčný potenciál vaječníka, ktorý odráža počet a kvalitu v ňom obsiahnutých oocytov) a teda očakávanej odpovede na stimulačnú liečbu: pacientky s vysokou odpoveďou (hyper-respondérky), normálnou odpoveďou (normo-respondérky) a nízkou odpoveďou (hypo-respondérky). Na testovanie ovariálnej odpovede na stimulačnú liečbu sa odporúča využívať AFC (počet antrálnych folikulov), AMH (anti-Müllerov hormón), FSH (folikulostimulačný hormón) a estradiol. Na predpovedanie odpovede na stimuláciu sa meria sérový FSH a sérový estradiol v 3. deň menštruačného cyklu. Znížená ovariálna rezerva stanovená uvedenými markermi je indikáciou na liečbu metódou IVF.

- Vysoká ovariálna odpoveď je prehnaná odpoveď na konvenčnú ovariálnu stimuláciu (150-225 IU FSH), charakterizovaná prítomnosťou väčšieho počtu folikulov a/alebo oocytov, ako bolo zamýšľané. Vo všeobecnosti viac ako 18 folikulov s veľkosťou ≥ 11 mm v deň spustenia dozrievania oocytov a/alebo 18 odobratých oocytov charakterizuje vysokú odpoveď definovanú zvýšením rizika vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS).
- Nízka ovariálna odpoveď je znížená odpoveď na konvenčnú ovariálnu stimuláciu, charakterizovaná prítomnosťou nízkeho počtu folikulov a/alebo oocytov. Vo všeobecnosti ≤ 3 folikuly v deň spustenia dozrievania oocytov a/alebo ≤ 3 získané oocyty charakterizujú nízku odpoveď [1].

Výber protokolu na základe predpokladanej odpovede vaječníkov: Výber dlhého alebo krátkeho protokolu a špecifických liečiv je ovplyvnený očakávanou odpoveďou vaječníkov podľa rizikových faktorov alebo výsledkom predchádzajúceho cyklu IVF. Dlhé protokoly sa začínajú v menštruačnom cykle pred plánovaným cyklom IVF; krátke cykly začínajú v tom istom menštruačnom cykle ako sa plánuje IVF.

- Pri očakávanej dobrej odpovedi vaječníkov sa zvyčajne vyberie dlhý protokol s agonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH, z angl. Gonadotropin-releasing hormone), alebo s antagonistom GnRH. Liečba agonistami je podľa odporúčaní UpToDate zvyčajne preferovaná kvôli nižšej cene. Protokoly agonistov GnRH začínajú v luteálnej fáze predchádzajúceho cyklu. Pacientke sú podávané agonisty GnRH a následne na stimuláciu vaječníkov gonadotropíny. K agonistom GnRH patria analógy GnRH ako napríklad leuporelín, goserelín a triptorelín. K antagonistom GnRH patrí napríklad cetrorelix, ganirelix a degarelix.
- Pri očakávanej slabej odpovedi vaječníkov sa používajú krátke protokoly. Stimulácia sa dosiahne ľudskými menopauzovými gonadotropínmi (hMG, z angl. Human menopausal gonadotropin) alebo folikuly stimulujúcim hormónom (FSH) a spontánna ovulácia sa blokuje buď agonistom GnRH alebo antagonistom GnRH. Antagonisty GnRH sú preferované pred GnRH agonistami pre krátky protokol. Pacientka je najskôr liečená gonadotropínmi a neskôr sa podávajú antagonisty GnRH [1].

OHSS je najvážnejšou komplikáciou spojenou s technikami asistovanej reprodukcie. Nadmernou stimuláciou vaječníkov sa aktivujú hormonálne systémy, ktoré vedú k hyperpermeabilite kapilár a k úniku tekutiny do extravaskulárneho priestoru. OHSS má rôzne stupne závažnosti od mierneho OHSS až po smrť. OHSS sa môže prezentovať v dvoch formách:

- **skorý OHSS** (vyskytuje sa do 9 dní od spustenia dozrievania folikulov podaním ľudského choriogonadotropínu (hCG) a je typický nadmerným množstvom folikulov a vysokými hladinami estradiolu;
- **neskorý OHSS** (vyskytuje sa 10 a viac dní po spustení ovulácie ako výsledok hCG produkovaného od včasnej doby tehotenstva) [1].

Obrázok 2: Schematický prehľad smernice „stimulácia vaječníkov pre IVF/ICSI“ podľa ESHRE (2020)



Zdroj: [3]

3.3. Opis intervencie (B0001)

Folitropín beta (FOLB) obsahuje rekombinantný (rec)FSH. Je produkovaný technológiou rekombinantnej DNA s použitím bunkovej línie ovárií čínskych škrečkov, transfekovanej génmi podjednotiek ľudského FSH. FSH je potrebný na normálny rast a zrenie folikulov a na tvorbu gonadových steroidov. U žien je hladina FSH kritická na začiatok a priebeh dozrievania folikulov a následne na načasovanie a počet folikulov, ktoré dosiahnu zrelosť. FOLB sa môže používať na stimuláciu folikulárneho rastu a produkcie steroidov vo vybraných prípadoch narušenej gonadálnej funkcie [5].

Dávkovanie u žien:

- Anovulácia – Odporúča sa sekvenčná liečebná schéma s počiatočnou dennou dávkou 50 IU FOLB. Počiatočná dávka sa udržiava minimálne sedem dní. Ak nie je žiadna odpoveď ovárií, denná dávka sa potom postupne zvyšuje, až kým nárast folikulu a/alebo plazmatických hladín estradiolu nevykazujú adekvátnu farmakodynamickú odpoveď. Za optimálny sa považuje denný nárast hladín estradiolu o 40-100 %. Denná dávka sa potom udržiava až do dosiahnutia predovulačných stavov. Predovulačné stavy sa dosiahnu, keď je ultrasonograficky dokázaný dominantný folikul s priemerom minimálne 18 mm a/alebo plazmatické hladiny estradiolu dosiahnu 300–900 pikogramov/ml (1 000-3 000 pmol/l). Zvyčajne je na dosiahnutie tohto štádia dostatočná 7 až 14 dňová liečba. Potom sa podávanie FOLB preruší a ovuláciu možno indukovať podaním hCG. Ak je počet reagujúcich folikulov priveľký alebo hladiny estradiolu stúpajú veľmi rýchlo, t.j. viac ako denné zdvojnásobenie estradiolu počas dvoch alebo troch nasledujúcich dní, denná dávka sa má znížiť. Keďže folikuly väčšie ako 14 mm môžu viesť ku graviditám, viacpočetné predovulačné folikuly väčšie ako 14 mm prinášajú riziko viacpočetných gravidít. V takomto prípade sa hCG nemá podať a gravidite sa má vyhnúť, aby sa zabránilo viacpočetným graviditám.
- Riadená ovariálna hyperstimulácia v liečebných programoch asistovanej reprodukcie – Používajú sa viaceré stimulačné protokoly. Odporúča sa počiatočná dávka 100-225 IU minimálne prvé štyri dni. Potom možno dávku individuálne prispôsobiť na základe odpovede ovárií. V klinických štúdiách sa potvrdilo, že udržiavacie dávky v rozmedzí od 75-375 IU počas šiestich až dvanástich dní sú dostačujúce, hoci môže byť potrebná dlhšia liečba. FOLB sa môže podávať buď samostatne alebo v kombinácii s GnRH agonistami alebo antagonistami, aby sa zabránilo predčasnej luteinizácii. Pri použití GnRH agonistu môže byť na

dosiahnutie adekvátnej odpovede folikulov potrebná vyššia celková terapeutická dávka FOLB. Ovariálna odpoveď sa monitoruje ultrazvukovým vyšetrením. Užitočné môže byť aj súbežné stanovenie hladín estradiolu v sére. Keď sú pri ultrazvukovom vyšetrení prítomné aspoň tri 16-20 mm folikuly a je dokázaná dobrá estradiolová odpoveď (plazmatické hladiny približne 300-400 pikogramov/ml (1 000-1 300 pmol/l) pre každý folikul s priemerom väčším ako 18 mm), záverečná fáza dozrievania folikulov sa indukuje podaním hCG. Odber oocyty sa vykoná neskôr o 34-35 hodín [5].

Dávkovanie u mužov:

FOLB sa má podávať v dávke 450 IU/týždeň, prednostne rozdelený do 3 dávok po 150 IU, súbežne s hCG. Liečba FOLB a hCG má pokračovať najmenej 3 až 4 mesiace, kým možno očakávať zlepšenie spermatogenézy. Na posúdenie odpovede sa 4 až 6 mesiacov po začiatku liečby odporúča analýza spermií. Ak pacient neodpovedá po tomto období, je možné pokračovať v kombinovanej liečbe; súčasná klinická skúsenosť ukazuje, že na dosiahnutie spermatogenézy môže byť nevyhnutná liečba až do 18 mesiacov alebo dlhšia [5].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Puregon nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).

Liek Puregon je indikovaný u dospelých žien na liečbu ženskej neplodnosti v nasledujúcich klinických stavoch:

- Anovulácia (vrátane syndrómu polycystických ovárií, PCOS) u žien, ktoré nereagovali na liečbu klomiféncitrátom;
- Riadená ovariálna hyperstimulácia na indukciu vývoja viacpočetných folikulov v liečebných programoch asistovanej reprodukcie [napr. in vitro fertilizácia/transfer embrya (IVF/ET), intratubárny transfer gamét (GIFT) a intracytoplazmatická injekcia spermií (ICSI)].

Liek Puregon je indikovaný u dospelých mužov na liečbu nedostatočnej spermatogenézy v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu [6].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Puregon bol na Slovensku v minulosti kategorizovaný (2012 - 2020) v dvoch baleniach so silou 300 IU, 600 IU a 900 IU v predmetnej indikácii. V roku 2020 si DR podal žiadosť o vyradenie zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) [7]. V súčasnosti liek Puregon nie je kategorizovaný v žiadnej indikácii, v prípade predmetnej žiadosti DR požaduje kategorizáciu výlučne balenia o sile 300 IU a 900 IU.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

V rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 (viac v časti 3.7) DR z dôvodu splnenia podmienok nákladovej efektívnosti vyplývajúcich z výzvy na opravu č. 1 navrhuje maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni za balenie lieku Puregon 300 IU/0,36 ml injekčný roztok; sol inj 1x0,36 ml/300 IU (1x náplň skl.+2x balenie s 3 ihlami do pera) pre túto indikáciu vo výške 76,46 € za balenie a Puregon 900 IU/1,08 ml injekčný roztok; sol inj 1x1,08 ml/900 IU (1x náplň skl.+3x balenie s 3 ihlami do pera) pre túto indikáciu vo výške 260,46 € za balenie. DR požaduje úhradu ZP vo výške 46,40 € za 300 IU balenie, čo predstavuje úhradu o približne 39 % nižšiu ako je maximálna cena lieku vo verejnej lekárni a vo výške 139,20 € za 900 IU balenie, čo predstavuje úhradu o približne 47 % nižšiu ako je maximálna cena lieku vo verejnej lekárni. Z toho dôvodu DR predpokladá doplatok pacienta vo výške 30,06 € za 300 IU balenie a 121,26 € za 900 IU balenie.

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„U dospelých žien:

- Puregon je indikovaný na liečbu ženskej neplodnosti v nasledujúcich klinických stavoch: 3
 - Anovulácia (vrátane syndrómu polycystických ovárií, PCOS) u žien, ktoré nereagovali na liečbu klomiféncitrátom.

- Riadená ovariálna hyperstimulácia na indukciu vývoja viacpočetných folikulov v liečebných programoch asistovanej reprodukcie [napr. in vitro fertilizácia/transfer embrya (IVF/ET), intratubárny transfer gamét (GIFT) a intracytoplazmatická injekcia spermií (ICSI)].

U dospelých mužov:

- Nedostatočná spermatogenéza v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu.

Hradená liečba sa môže indikovať

- a) na schválenom pracovisku pre in vitro fertilizáciu (IVF) pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade
 1. tubárneho faktora: chýbania alebo nepriechodnosti vajíčkovodov potvrdené kontrastnou vyšetrovacou technikou (na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu), zrasty v malej panve zapríčínajúce porušenie funkcie vajíčkovodov;
 2. endometriózy potvrdené laparoskopicky, laparotomicky alebo histologicky. Pri endometriómoch USG realizované špecialistom;
 3. príznakov syndrómu polycystických ovárií (PCOS) potvrdených hormonálne, ultrazvukovo a klinicky;
 4. nezvratného poškodenia vaječníkov, ktoré je potvrdené biochemicky, LSK alebo LPT;
 5. idiopatickej sterility, ktorá je neúspešne liečená jeden rok;
 6. mužského faktora neplodnosti: opakovaný patologický spermioqram, ejakulačná dysfunkcia a ochorenia súvisiace s chemoterapiou alebo poúrazovými stavmi, ktoré sú overené urológom, andrológom;
 7. imunologických príčin neplodnosti;
 8. rizika dedičného ochorenia na genetickom podklade potvrdené klinickým genetikom je indikáciou na vyšetrenie embryí metódou PGD;
 9. endokrinných príčin neplodnosti, potvrdených endokrinológom;
 10. Uterus myomatosus: v prípadoch po operačnej alebo farmakologickej liečbe, kedy je dosiahnutý optimálny funkčný aj morfológický stav maternice na graviditu;
 11. veku ženy 37 rokov a viac;
 12. za účelom kryokonzervácie oocytov u žien so zníženou ovariálnou rezervou, u žien s onkologickým ochorením a u žien s medicínskou indikáciou na IVF;
- b) v špecializovanej ambulancii pre diagnostiku a liečbu sterility po preukázaní hormonálnych výsledkov a priechodnosti vajíčkovodov, pri hypogonadotropných stavoch, pri ľahkých formách oligoasthenospermii (2 mil. spermií /1ml) alebo pri potvrdenej anovulácii.
- c) v endokrinologickej ambulancii u pacientov s deficitom gonadotropínov.

Preskripčné obmedzenie: END, GYN, RPM.“

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Oproti SPC lieku Puregon obsahuje navrhované IO špecifikáciu špecializačných centier kde sa hradená liečba môže indikovať [4]. V kontexte populácie je navrhované IO v súlade s SPC [5].

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory folitropín alfa (FOLA; G03GA05), folitropín delta (FOLD; G03GA10), ľudský menopauzový gonadotropín (hMG; G03GA02) a kombinácie gonadotropínov (r-hFSH + r-hLH; G03GA30). DR označil v žiadosti za relevantný komparátor FOLA, hMG a kombinácie gonadotropínov.

V pôvodnej žiadosti predložil DR iba klinický dôkaz voči FOLA a hMG. Zároveň za relevantný komparátor označil aj kombinácie gonadotropínov. DR bol dňa 17.06.2026 vyzvaný, aby doplnil porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti so všetkými relevantnými komparátormi a teda aj chýbajúce dôkazy klinickej účinnosti a nákladovej efektívnosti voči FOLD a kombinácii gonadotropínov. Zároveň bol vyzvaný aj na porovnanie účinnosti a bezpečnosti FOLA voči hMG a FOLA v populácii dospelých mužov na liečbu nedostatočnej spermatogenézy v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu. DR na výzvu odpovedal dňa 17.07.2026.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Populácia dospelých žien:

- Všetky relevantné komparátory sú odporúčané Európskou spoločnosťou pre reprodukčnú medicínu (z angl. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) na základe poklade ktorých sú založené slovenské ŠDTP odporúčania na stimuláciu ovárií v rámci asistovanej reprodukcie na základe odporúčania z 10/2019 [2].
- Všetky relevantné komparátory zahŕňajú v IO populáciu, ktorá je predmetom navrhovaného IO lieku Puregon.
- V súlade s Metodickou príručkou k vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku [8] je terapia, ktorá je odporúčaná v medzinárodných postupoch a má zastúpenie nad 10 % považovaná za relevantný komparátor. Z dát o spotrebe liekov podľa Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) za rok 2023 [9] vyplýva, že by všetky identifikované komparátory mali mať spotrebu nad 10 % (podľa MKCH-10 v dg. N97), okrem FOLD, ktorého relevanciu konštatujeme na základe bodov nižšie. Zároveň podotýkame, že z dôvodu nedostatočného členenia dát, absencie podskupín Z31.1, Z31.2 v databáze účtu poistenca nie je možné jednoznačne túto spotrebu overiť.
- DR v žiadosti sám konštatuje relevanciu komparátorov FOLA, hMG a kombinácie gonadotropínov.
- DR v žiadosti predkladá kvalitatívny prieskum medzi 9 odborníkmi, ktorí odhadli zastúpenie jednotlivých gonadotropínov v slovenskej praxi nasledovne: (rec)FSH všeobecne (45 %); z toho FOLA (75 %), FOLB (12 %), lutropín alfa (0 %), korifolitropín alfa (CFA) (3 %) a gonadotropíny a kombinácie gonadotropínov (10 %). Napriek zastúpeniu gonadotropínov a kombinácie gonadotropínov v miere 10 %, DR explicitne konštatuje, že sú relevantnými komparátormi na základe spotreby (s podielom viac ako 10 %).
- V neposlednom rade konštatujeme relevanciu FOLD z nasledovných dôvodov:
 - Na základe dát NCZI z Účtu poistenca, ktoré predložil DR, mal FOLD v roku 2022 zastúpenie 11 %, v roku 2023 zastúpenie 9 % v rámci rekombinantných FSH, pričom nevieme zaručiť, že v dátach z rokov 2024 – 2025 nepresiahla spotrebu 10 %.
 - Liečivo FOLD disponuje identickým indikačným obmedzením ako predmetná intervencia.
 - Zároveň relevanciu komparátora FOLD potvrdil aj odborník vo svojom vstupe do hodnotenia (plné znenie k dispozícii v časti 9.1).

Populácia dospelých mužov:

- V časti IO týkajúcej sa mužov s nedostatočnou spermatogenezou v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu predstavujú relevantné komparátory liečivá hMG a FOLA.
- Oba relevantné komparátory zahŕňajú v IO populáciu, ktorá je predmetom navrhovaného IO lieku Puregon.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme lutropín-alfa (G03GA07), triptorelín (L02AE04), urofolitropín (G03GA04) a folitropín-beta (G03GA06). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Lutropín-alfa je rekombinantný ľudský luteinizačný hormón (r-hLH), ktorý sa tiež používa na stimuláciu vývoja folikulov u dospelých žien, ale nepoužíva sa samostatne, ale spolu v kombinácii s folikuly stimulujúcim hormónom (FSH). Z tohto dôvodu ho nepovažujeme za relevantný komparátor.
- Triptorelín je syntetický decapeptidový analóg prirodzeného hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH). Využíva sa v rámci asistovanej reprodukcie v kombinácii s gonadotropínmi na vyvolanie ovulácie. Pomáha riadiť proces vývoja folikulov inhibíciou sekrécie endogénnych gonadotropínov (FSH a LH). Nepoužíva sa samostatne na indukciu vývoja folikulov. Z tohto dôvodu ho nepovažujeme za relevantný komparátor.
- Liečivá urofolitropín a folitropín-beta patria do skupiny FSH s indikáciou zhodnou ako je navrhované IO predmetného lieku, avšak v súčasnosti nie sú na Slovensku kategorizované.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

Názov publikácie	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav	Zdroj:
A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and human menopausal gonadotrophins (Humegon) in non-down-regulated in-vitro fertilization patients	Folitropín beta	hMG	54:35	ukončená	[10]
Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization: a randomized clinical study	Folitropín beta	Folitropín alfa	200:292	ukončená	[11]
STORK	Folitropín delta	Folitropín beta	170:178	ukončená	[12]

Tabuľka 3: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Zdroj:
Recombinant human luteinizing hormone co-treatment in ovarian stimulation for assisted reproductive technology in women of advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	rFSH + LH vs. rFSH	2021	-	[13]

Čas analýzy dát

V čase vypracovania predmetného hodnotenia boli všetky relevantné štúdie ukončené.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1. Mortalita (D0001)

Ukazovateľ mortality nebol v uvedených štúdiách sledovaný.

4.2.2. Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Porovnanie FOLB vs. FOLA [11]

Obrázok 3: Výsledky štúdie Tulppala et al. (1999)

	Starting dose 150 IU/day		Starting dose 300 IU/day	
	Gonal-F® (n = 164)	Puregon® (n = 158)	Gonal-F® (n = 8)	Puregon® (n = 14)
No. of oocytes retrieved	13.0 ± 0.7	12.4 ± 0.7	7.1 ± 1.6	7.1 ± 1.1
Metaphase II oocytes (%) ^a	80.2	81.3	83.7	80.4
Normal fertilization/metaphase II oocytes (%)	66.8	65.4	73.2	66.2
No. of embryos	6.0 ± 0.4	6.0 ± 0.4	2.4 ± 0.6	3.8 ± 0.9
Morphology of embryos/all embryos (%)				
Grade 1-2	47.6	52.1	41.2	52.2
Grade 3-4	52.4	47.9	58.8	47.8
On day 2, 4-cell stage embryos/all 2-day embryos (%)	288/847 (34.0)	275/827 (33.3)	2/16 (12.5)	11/53 (20.8)
On day 3, 6-cell stage embryos/all 3-day embryos (%)	27/59 (45.8)	27/53 (50.9)	–	5/10 (50.0)
Frozen embryos/subject	6.4 ± 0.5	5.7 ± 0.4	4.5 ± 2.1	3.5 ± 1.5

^aIn IVF cycles assessment was done 17 – 20 h after insemination.

Zdroj: [11]

Porovnanie FOLB vs. hMG [4, 10]

Obrázok 4: Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov v štúdii Jansen et al. (1998)

Variable	rFSH	HMG	Difference	SE	95% CI
Primary end-point					
Number of oocytes retrieved	11.2	8.3	2.9	2.01	–1.1 to 6.8
Secondary end-points					
Number of follicles ≥15 mm ^a	5.5	5.4	0.1	0.73	–1.3 to 1.5
Serum oestradiol (pmol/l) ^a	3889	3145	745	566	–365 to 1855
Number of mature oocytes	10.6	7.5	3.1	1.94	–0.7 to 6.9
Total dose (IU)	1410	1365	45	49.5	–52.5 to 142.5
Number of treatment days	6.2	6.0	0.2	0.21	–0.2 to 0.6
Number of high quality embryos	3.1	3.0	0.1	0.97	–1.8 to 2.0
Implantation rate (%)	27.5	16.7	10.8	6.9	–2.8 to 24.4
Clinical pregnancy rate per cycle (%)	24.1	22.9	1.2	9.27	–16.9 to 19.3
Clinical pregnancy rate per embryo transfer (%)	33.3	29.6	3.7	11.75	–19.3 to 26.7
Ongoing pregnancy rate per cycle (%)	22.2	17.1	5.1	8.77	–12.1 to 22.2
Ongoing pregnancy rate per embryo transfer (%)	30.8	22.2	8.5	11.24	–13.4 to 30.5

None of the observed differences between the recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) or human menopausal gonadotrophin (HMG) treatment groups were statistically significant

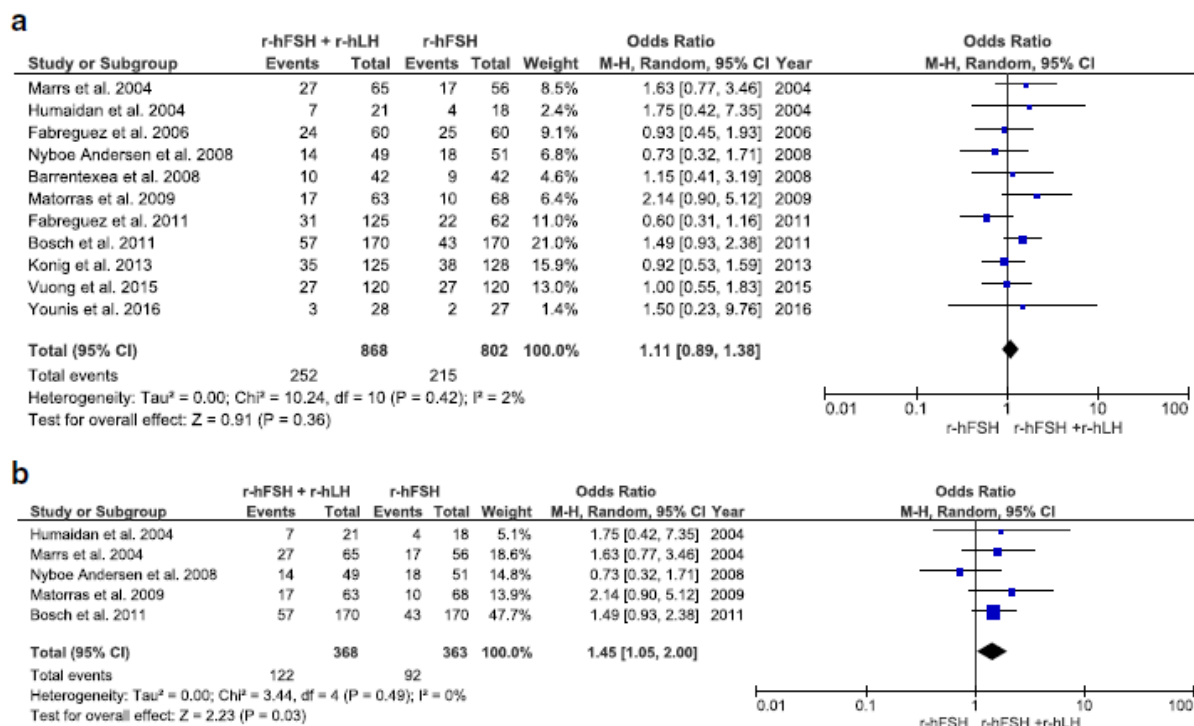
^aOn the day of human chorionic gonadotrophin administration.

CI = confidence interval.

Zdroj: [4]

Porovnanie FOLB vs. kombinácia gonadotropínov [13]

Obrázok 5: Forest plot znázorňujúci účinok kombinácie r-hFSH + r-hLH v porovnaní s monoterapiou r-hFSH v ukazovateli miery klinickej gravidity. Podskupiny pacientok: a) vek ≥ 35 rokov, b) vek od 35 do 40 rokov



Zdroj: [13]

Porovnanie FOLB vs. FOLD [12]

Obrázok 6: Výsledky štúdie STORK v ukazovateľoch odpovede vaječníkov

Outcome variable	Treatment group		Difference (95% CI) or P-value
	Individualized follitropin delta (N = 170)	Conventional follitropin beta (N = 177)	
Duration of stimulation (days)	8.9 ± 1.9	8.8 ± 1.7	0.694 ^a
Total dose (μg) ^b	83.5 ± 28.9	1499 ± 51.4 (1499 ± 514 IU)	<0.001 ^a
Daily dose (μg/day) ^b	9.4 ± 2.5	16.7 ± 2.5 (167 ± 25 IU/day)	<0.001 ^a
FSH (IU/l) ^c	14.3 (11.6–19.7)	16.4 (13.5–20.4)	<0.001 ^d
LH (IU/l) ^c	1.6 (1.0–2.5)	1.4 (0.9–2.3)	0.057 ^d
Oestradiol (pmol/l) ^c	6517.0 (4465.3–9033.4)	7438.8 (5363.6–10,283.1)	0.003 ^d
Inhibin B (ng/l) ^c	686.0 (461.0–1057.0)	734.5 (492.5–1120.5)	0.027 ^d
Inhibin A (ng/l) ^c	323.8 (222.1–458.8)	390.3 (301.0–551.1)	<0.001 ^d
Progesterone (nmol/l) ^c	2.5 (1.9–3.5)	3.1 (2.3–4.3)	<0.001 ^d
Oocytes retrieved	9.3 ± 5.4	10.5 ± 6.1	–1.2 (–2.3 to –0.1) ^a
Ovarian response stratified by AMH			
Women with AMH <15 pmol/l (at risk of hyporesponse)	69 (40.6)	73 (41.2)	
Oocytes retrieved	7.2 ± 3.7	7.0 ± 3.4	0.1 (–1.0 to 1.3) ^f
Poor responders (<4 oocytes) ^g	8 (11.6)	9 (12.3)	0.893 ^h
Women with AMH ≥15 pmol/l (at risk of hyperresponse)	101 (59.4)	104 (58.8)	
Oocytes retrieved	10.8 ± 5.9	12.9 ± 6.4	–2.2 (–3.9 to –0.5) ^f
Excessive responders (≥15 oocytes) ^g	22 (22.0)	42 (42.0)	0.002 ^h
Excessive responders (≥20 oocytes) ^g	8 (8.0)	19 (19.0)	0.021 ^h
Poor response leading to cycle cancellation ⁱ	2 (1.2)	1 (0.6)	0.535 ^j
Excessive response leading to cycle cancellation ^k	0	2 (1.1)	0.100 ^j
Excessive response/OHSS risk leading to blastocyst transfer cancellation ^l	13 (7.6)	20 (11.3)	0.244 ^j
Blastocysts, day 5 ^m	3.1 ± 2.7	4.2 ± 3.4	<0.001 ^a

Values are mean ± SD, median (25th–75th percentiles) or n (%), unless otherwise stated. Data are for all patients unless otherwise stated.

^a The P-value is based on a van Elteren test adjusted for AMH strata.

^b Follitropin beta is dosed in IU and the approved Follistim labelling in Japan does not include any information on conversion (Follistim, 2015). A dose of 150 IU is equal to 15 μg for follitropin beta according to the approved Puregon labelling in Europe (Puregon, 2020).

^c At end of stimulation.

^d The P-value corresponds to an F-test for testing of no treatment difference.

^e The overall comparison is based on an ANOVA with treatment and AMH stratum as fixed factors. The non-inferiority margin for the difference between the two treatments was pre-specified at –3.0 for the primary end-point.

^f The comparison within each AMH stratum is based on an ANOVA fitted to each AMH stratum with treatment as the fixed factor.

^g N represents the number of patients with oocytes retrieved and patients with cycle cancellation due to poor or excessive ovarian response, i.e. 169 in the follitropin delta group (69 with AMH <15 pmol/l and 100 with AMH ≥15 pmol/l) and 173 in the follitropin beta group (73 with AMH <15 pmol/l and 100 with AMH ≥15 pmol/l).

^h The P-value is based on a likelihood ratio chi-squared test.

ⁱ Defined as the investigator judging that ≥3 follicles with a diameter ≥17 mm could not be achieved by stimulation day 20.

^j The P-value is based on a likelihood ratio test.

^k Defined as ≥25 follicles with a diameter ≥12 mm.

^l Defined as adverse events such as the MedDRA preferred terms ‘ovarian hyperfunction’, ‘ovarian enlargement’, ‘ovarian hyperstimulation syndrome’ and ‘high progesterone’ in patients with blastocysts available for transfer.

^m For women with oocytes retrieved.

ANOVA, analysis of variance; AMH, anti-Müllerian hormone; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, total number of patients; n, number of patients with observation; OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome.

Zdroj: [12]

4.2.3. Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života v publikáciách nebola reportovaná. Z charakteru podobnosti uvádzaných liečob kvalitu života považujeme za podobnú.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Porovnanie FOLB vs. FOLA [11]

Komparatívne porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti nebolo dostupné.

Porovnanie FOLB vs. hMG [10]

Publikácia uvádza, že hlavným ukazovateľom bezpečnosti bola incidencia OHSS a detekcia anti-FSH protilátok, pričom analýza preukázala, že OHSS ani anti-FSH protilátky neboli zaznamenané u žiadnej z pacientok v štúdií. Komplexné komparatívne porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti nebolo dostupné.

Porovnanie FOLB vs. kombinácia gonadotropínov [13]

Komplexné komparatívne porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti nebolo dostupné. Publikácia uvádza, že celkový pomer šancí nepreukázal štatisticky významný rozdiel medzi ramenami v riziku vzniku OHSS.

Porovnanie FOLB vs. FOLD [12]

Komparatívne porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti nebolo dostupné.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Internú validitu štúdií, ktorých výsledky reportujeme vyššie považujeme za akceptovateľnú, avšak v prípade niektorých vyjadrujeme neistotu. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Validitu štúdie Jansen et al. (1998) [10] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu FOLB voči hMG. Za limitáciu považujeme nízky počet pacientok v štúdií, čo potenciálne znižuje výpovednú hodnotu jej výsledkov.
- Validitu štúdie Tulppala et al. (1999) [11] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu FOLB voči FOLA. Neidentifikovali sme závažné limitácie ohľadne internej validity.
- Validitu metaanalýzy Conforti et al. (2021) [13] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu kombinácie gonadotropínov voči rFSH. Za výraznú limitáciu považujeme nejednoznačnosť v druhu podávaného rFSH a zahnutie pacientok vo veku 35 rokov a viac. Za ďalšiu limitáciu považujeme v súlade s autormi nízky počet štúdií, ktoré analyzovali klinický efekt kombinácie gonadotropínov v špecifických vekových skupinách, čo mohlo spôsobiť nekonzistentnosť v pozorovaných výsledkoch medzi štúdiami so zahrnutím pacientok v širšom vekovom spektre a štúdiami so zahrnutím pacientok s úzkym vekovým spektrom. Autori identifikovali neistotu v označení miery živonarodených detí ako primárny ukazovateľ a kontroverziu ohľadne dávkovania a načasovania podávania LH pacientkam, keďže existujú viaceré režimy.
- Validitu štúdie STORK [12] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu FOLB voči FOLD. Neidentifikovali sme závažné limitácie ohľadne internej validity.

Externá validita

Externú validitu štúdií, ktorých výsledky reportujeme vyššie považujeme za akceptovateľnú, avšak v prípade niektorých vyjadrujeme neistotu. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Za najvýraznejšiu limitáciu štúdie STORK [12] v kontexte externej validity považujeme zahrnutie výlučne japonskej populácie pacientok.
- Za najvýraznejšiu limitáciu štúdie Conforti et al. (2021) [13] považujeme zahrnutie pacientok vo veku 35 rokov a viac, čo nemusí korešpondovať s aplikovaním v slovenskej klinickej praxi.

Ako výraznú limitáciu externej validity považujeme absenciu porovnania FOLB voči hMG a FOLA v populácii dospelých mužov na liečbu nedostatočnej spermatogenézy v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu. V tejto populácii predstavujú relevantné komparátory liečivá hMG a FOLA. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- DR neposkytol porovnanie FOLB voči ani jednému z dvoch relevantných komparátorov (hMG a FOLA) v indikácii dospelých mužov na liečbu nedostatočnej spermatogenézy v dôsledku hypogonadotropného hypogonadizmu napriek tomu, že v navrhovanom IO túto populáciu uvádza.
- V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 DR dodal štúdiu Bouloux et al. (2003) [14], v ktorej bol pacientom podávaný hCG a ak bol pacient naďalej azospermický, do kombinácie sa mu pridal aj FOLB. V predmetnej štúdii bol preukázaný prínos FOLB po pridaní k liečbe s hCG, pokiaľ u pacientov, u ktorých liečba samotným hCG nezabrala, bola po pridaní FOLB indukovaná spermatogenéza.
- Napriek tomu, že štúdia neposkytuje priame porovnanie s hMG, na základe DR dodanej štúdie s neistotou akceptujeme aspoň podobný prínos FOLB voči hMG.
- Prínos FOLB akceptujeme v mužskej populácii v kontexte predpokladu nízkej cieľovej populácie v klinickej praxi. V prípade porovnania s FOLA akceptovanie podobného prínosu vychádza aj z podobného charakteru oboch liečiv.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti farmakoekonomický model (FEM) v ktorom boli v analýze minimalizácie nákladov (CMA; z angl. cost-minimization analysis) zapracované komparátory FOLA, hMG a kombinácie gonadotropínov. V rámci výzvy na opravu č. 1 DR poskytol nový FEM, ktorý obsahoval zapracovanie nákladovej efektívnosti aj pre komparátor FOLD. Nižšie hodnotíme nákladovú efektívnosť FOLB voči všetkým relevantným komparátorom podľa NIHO (FOLA, hMG a kombinácie gonadotropínov a FOLD) na základe FEM dodaného DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1.

5.1.1. Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.2. Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.3. Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.4. Klinická účinnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.5. Údaje o kvalite života

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.6. Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. CMA, DR s takýmito údajmi vo FEM nepracuje.

5.1.7. Náklady

Neakceptujeme predložené nastavenie DR týkajúce sa aplikovania úhrady na základe priemeru štandardných dávok liečiva (ŠDL). V prípade komparátorov FOLA, hMG a FOLD DR aplikuje úhrady na základe priemeru ŠDL z jednotlivých balení (v prípade komparátorov FOLA a hMG počíta DR úhradu za priemernú dávku prostredníctvom váženého priemeru ŠDL za jednotlivé balenia a spotreby jednotlivých balení liekov získanej z dát NCZI za rok 2024 a v prípade komparátora FOLD počíta úhradu za priemernú dávku ako priemer úhrad za 3 rôzne balenia FOLD). Nákladová efektívnosť musí byť počítaná voči najlacnejšej dostupnej alternatíve na trhu. Z toho dôvodu sme pre liečivo FOLA aplikovali ŠDL vypočítanú z balenia lieku Bemfola 300 IU (12,58 €/ŠDL), v prípade hMG z balenia lieku Meriofert Kit 75 IU (4,32 €/ŠDL) a v prípade FOLD z balenia lieku Rekovelle 72 µg (30,07 €/13,3 µg – dávka vyplývajúca z predpokladu DR na základe štúdie ADAPT-1). Ostatné aspekty modelu akceptujeme.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný FEM dodaný DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 4: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa základného scenára DR

Účinná látka	Náklady za 10 dní	Rozdiel
Folitropín beta (FOLB)	309,33 €	
Folitropín alfa (FOLA)	383,77 €	-74,43 €
Ľudský menopauzový gonadotropín (hMG)	333,58 €	-24,25 €
Gonadotropíny, kombinácie	482,85 €	-173,52 €
Folitropín delta (FOLD)	309,39 €	-0,06 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.2.2. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, FOLB dosahuje voči komparátoru FOLD inkrementálne náklady vo výške +8,59 €/cyklus v dĺžke 10 dní, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade 46,40 € za balenie lieku Puregon 300 IU/0,36 ml injekčný roztok a 139,20 € za balenie lieku Puregon 900 IU/1,08 ml injekčný roztok.

Aby bol liek Puregon nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie lieku Puregon 300 IU/0,36 ml môže byť maximálne vo výške ■■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■■ % oproti DR navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 46,40 €/balenie a za balenie lieku Puregon 900 IU/1,08 ml maximálne vo výške ■■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■■ % oproti DR navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 139,20 €/balenie.

Tabuľka 5: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa nastavenia NIHO

Účinná látka	Náklady za 10 dní	Rozdiel
Folitropín beta (FOLB)	309,33 €	
Folitropín alfa (FOLA)	335,52 €	-26,19 €
Ľudský menopauzový gonadotropín (hMG)	324,08 €	-14,74 €
Gonadotropíny, kombinácie	482,85 €	-173,52 €
Folitropín delta (FOLD)	300,74 €	8,59 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 6: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku. To znamená, že nevnímame riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Nesúhlasíme s dátumom zaradenia lieku Puregon do ZKL. Za realistickejšie považujeme jeho zaradenie od 01/2027. Z toho dôvodu z analýzy dopadu na rozpočet (BIA; z angl. budget impact analysis) reportujeme výsledky od roku 2027.

Neakceptujeme spôsob sumarizácie výsledkov v modeli analýzy BIA v základnom scenári DR ako „svet bez lieku Puregon“ a „svet s liekom Puregon“. Metodická príručka (MP) MZ SR o podrobnostiach FER uvádza, že dopad na rozpočet má byť prezentovaný z perspektívy nového lieku, nie z celkovej perspektívy liečby indikácie [8]. Náklady na nahrádzanú liečbu majú byť rátané iba pre pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba novým liekom. Dôvodom tejto preferencie je vyššia prehľadnosť, jednoduchšia interpretácia výsledkov a rýchlejšia kontrola správnosti nastavenia. Táto požiadavka je v súlade s doterajším postupom NIHO v hodnoteniach. Z toho dôvodu sme spôsob reportovania sumárnych výsledkov BIA upravili v základnom scenári aj v nastavení NIHO.

Nesúhlasíme s odhadom populácie vhodnej pre liek Puregon podľa základného scenára DR. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Sumárnu tabuľku pre budúce roky 2026 – 2031 podľa základného scenára DR uvádzame nižšie (Tabuľka 7).
- Pri odhade budúceho počtu pacientok pre komparátory DR vychádzal z dát NCZI (Účet poistenca) za roky 2021 – 2023 [9]. V prípade lieku Puregon však DR navrhuje podľa NIHO výrazne nižšie počty pacientok (tvoriace od 3 % – 10 % podiel zo všetkých pacientok v danej indikácii odhadovaných DR), čo považujeme za nepravdepodobné. Máme za to, že intervencia predstavuje liečivo výrazne podobné s alternatívou v súčasnosti kategorizovanú v SR (FOLA) a to z pohľadu účinnosti aj dávkovania. Podobne sa vyjadruje aj DR vo FER, v ktorom poskytol dôkazy preukazujúce podobnú účinnosť týchto dvoch liečiv a súčasne v kontexte odôvodnenia relevancie komparátorov konštatuje, že „liek Puregon bude primárne nahrádzať liečbu inými (rec)FSH, pričom najčastejšie používaným (rec)FSH je folitropín-alfa (ATC G03GA05)“ [4].
- Z toho dôvodu sme odhad v nastavení NIHO upravili na realistickejší a v modeli sme aplikovali predpoklad, že počet pacientok na FOLA podľa predpokladu DR sa rozdelí medzi FOLA a FOLB v pomere 1:1. Predpokladáme, že počet pacientok vhodných na liečbu liekom Puregon bude 959 pacientok/ročne.

Tabuľka 7: Predpokladaný počet pacientiek liečených komparátormi podľa základného scenára DR

	2026*	2027	2028	2029	2030	2031
Počet pacientiek - FOLA	1279	1919	1919	1919	1919	1919
Počet pacientiek - hMG	1626	2440	2440	2440	2440	2440
Počet pacientiek - gonadotropíny, kombinácie	596	894	894	894	894	894
Počet pacientiek - FOLD	178	267	267	267	267	267
Počet pacientiek - spolu	3501	5519	5519	5519	5519	5519

*máj-december 2026

Zdroj: [4]

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

	2027	2028	2029	2030	2031
Počet liečených pacientov v danom roku	959	959	959	959	959
Predpokladaná spotreba balení lieku Puregon	2878	2878	2878	2878	2878
Náklady na liek Puregon pri DR navrhovanej úhrade	593 508 €	593 508 €	593 508 €	593 508 €	593 508 €
Náklady na liek Puregon pri nákladovo efektívnej úhrade					
Náklady na nahrádzanú liečbu	683 498 €	683 498 €	683 498 €	683 498 €	683 498 €
Spolu čistý dopad pri navrhovanej úhrade lieku Puregon	-89 990 €	-89 990 €	-89 990 €	-89 990 €	-89 990 €
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade lieku Puregon					

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

DR preukázal podobnú účinnosť a bezpečnosť FOLB a relevantných komparátorov. Podrobnú diskusiu uvádzame v časti 4.5.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia neboli identifikované relevantné aspekty týkajúce sa profesionálnych hodnôt.

7.1.3. Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-nee efektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.). V prípade kategorizácie lieku Puregon však odhadujeme šetriaci dopad na rozpočet. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

FOLB sa indikuje na pracoviskách asistovanej reprodukcie, kde prebieha diagnostika, kontrola priebehu COS, odber a následné spracovanie oocytov. Liečivá používané pri COS sú väčšinou vo forme subkutánnych injekcií, ktoré si po zaškolení podáva pacientka sama doma. Nakoľko metódy COS sú už etablované a sú na to vytvorené centrá asistovanej reprodukcie, kategorizáciou FOLB by nedochádzalo k dodatočnej záťaži zdravotníckeho personálu.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O liečbe formou COS rozhoduje lekár – špecialista v odbore: reprodukčná medicína, gynekológ alebo endokrinológ. Liečba je hrazená iba pri indikáciách uvedených v indikačnom obmedzení.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Pacientky môžu očakávať vyriešenie najmä psychicky náročného problému schopnosti otehotnieť a naplniť si tak túžbu po dieťati, ktoré nebolo možné dosiahnuť prirodzenou cestou.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Nerovnosť v prístupe môže vyplývať z geografickej vzdialenosti pacientky od centra asistovanej reprodukcie a jej možnosti dochádzať, ako aj finančných prostriedkov, keďže lieky používané pri COS sú s doplatkom pacienta.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Neschopnosť splodiť dieťa má najmä dopad na psychickú stránku pacientok (pacientov). Liečba pomocou metódy COS je zvládnuteľná v domácom prostredí aj popri práci. Pravidelné kontroly ako aj samotný odber oocytov v centre asistovanej reprodukcie, aj podľa vzdialenosti od bydliska, môžu vyžadovať nárok na voľno z práce (návšteva lekára, dovolenka). Neúspech liečby môže mať dopad najmä na psychickú stránku pacientok.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacientky musia mať prístup k informáciám ohľadom metódy COS ako aj nežiadúcich účinkoch. Pri metóde COS je to najmä vznik OHSS, ktorý je už v dnešnej dobe dobre kontrolovaný a manažovateľný. V prípade zisku viacerých oocytov je to aj možnosť kryokonzervácie oocytov alebo vzniknutých embryí (blastocyst). Pacientka potrebuje mať všetky informácie ešte pred začatím terapie o možnostiach použitia a spracovania takto zamrazených oocytov alebo embryí.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Pred začatím liečby sa má posúdiť neplodnosť páru a majú sa vyhodnotiť predpokladané kontraindikácie gravidity. Pacientky sa majú vyšetriť najmä na hypotyreózu, adrenokortikálnu insuficienciu, hyperprolaktinémiu a nádory hypofýzy alebo hypotalamu a podať príslušnú špecifickú liečbu. Pred začatím liečby Puregonom sa majú tiež zhodnotiť zdravotné stavy, ktoré kontraindikujú graviditu. FOLB nie je indikovaný počas tehotenstva a počas dojčenia. Pre pacientky s tromboembolickým ochorením alebo s rizikovými faktormi pre tromboembolické príhody (ako rodinná anamnéza, závažná obezita) môže liečba gonadotropínmi (a teda aj folitropínom beta) zvýšiť riziko zhoršenia alebo výskytu týchto príhod [5].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

- [1] Jančíková, A., Schoeller, M., Kráľovičová, K.: Liečivo folitropín delta (Rekovele) v indikácii kontrolovanej ovariálnej stimulácii u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL089; 2025; Bratislava: NIHO.
- [2] MZ SR; Diagnostika, liečba a prevencia porúch plodnosti štandardný postup, platné od 01.06.2023, dostupné 16.03.2026 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standarty/1-6-2023/Reprodukcia_med-Liecba_poruch_plodnosti.pdf
- [3] ESHRE; Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. Hum Reprod Open. 2020;2020(2):hoaa009.
- [4] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Puregon, podaný v rámci žiadosti 38272, 38273; dostupné online: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38272>
- [5] EMA; Puregon - SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Dostupné 23.03.2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/puregon>
- [6] EMA; Puregon. Dostupné 23.03.2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/puregon>
- [7] DR; A3 - Žiadosť o vyradenie lieku zo zoznamu kategorizovaných liekov (ID: 19193). Dostupné online 23.03.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/19193>
- [8] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné dňa 17.03.2026 z https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx.
- [9] NCZI, Účet poistenca – Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (2023), Použité dňa 17.03.2026 z: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [10] Jansen CA, van Os HC, Out HJ, Coelingh Bennink HJ. A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and human menopausal gonadotrophins (Humegon) in non-down-regulated in-vitro fertilization patients. Hum Reprod Oxf Engl. November 1998;13(11):2995–9.
- [11] Tulppala M, Aho M, Tuuri T, Vilska S, Foudila T, Hakala-Ala-Pietilä T, Moilanen J, Bützow T, Kaukoranta S, Söderström-Anttila V, Siegborg R, Suikkari AM, Hovatta O. Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization: a randomized clinical study. Hum Reprod Oxf Engl. listopad 1999;14(11):2709–15.
- [12] Ishihara O, Arce JC; Japanese Folliotropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. Reprod Biomed Online. 2021 May;42(5):909-918. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.01.023.
- [13] Conforti A, Esteves SC, Humaidan P, Longobardi S, D'Hooghe T, Orvieto R, et al. Recombinant human luteinizing hormone co-treatment in ovarian stimulation for assisted reproductive technology in women of advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod Biol Endocrinol RBE. 21. jún 2021;19:91. doi:10.1186/s12958-021-00759-4
- [14] Bouloux, P.-M.G., Nieschlag, E., Burger, H.G., Skakkebaek, N.E., Wu, F.C.W., Handelsman, D.J., Baker, G.H.W., Ochskenkuehn, R., Syska, A., McLachlan, R.I., Giwercman, A., Conway, A.J., Turner, L., van Kuijk, J.H.M. and Voortman, G. (2003), Induction of Spermatogenesis by Recombinant Follicle-Stimulating Hormone (Puregon) in Hypogonadotropic Azoospermic Men Who Failed to Respond to Human Chorionic Gonadotropin Alone. Journal of Andrology, 24: 604-611.

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 17.6.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 17.7.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť žiadosť o verziu farmakoekonomického rozboru (FER) vo formáte docx.	DR poskytol požadovaný dokument.	Odpoveď akceptujeme .
Doplniť žiadosť o porovnanie • klinickej účinnosti a bezpečnosti korifolitropínu alfa voči relevantným komparátorom: ○ Folitropín alfa; ○ Ľudský menopauzový gonadotropín (hMG); ○ Kombinácie gonadotropínov; • klinickej účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektívnosti korifolitropínu alfa voči relevantnému komparátoru folitropín delta. Zároveň je potrebné doplniť toto liečivo do nahrádzanej liečby v modeli dopadu na rozpočet.	DR poskytol podklady pre požadované porovnania.	Odpoveď akceptujeme .