

Liečivo korifolitropín alfa (Elonva) v kombinácii s antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín v indikácii kontrolovanej ovariálnej stimulácie u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38287

ATC skupina:
G03GA09

ŠÚKL kód:
86707

Publikované dňa:
07.10.2026

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 Elonva v indikácii v indikácii kontrolovanej ovariálnej stimulácie u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■■ % oproti DR navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 234 €/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.

Doplnenie indikačného obmedzenia (IO):

- Odporúčame zväziť úpravu DR navrhovaného indikačného obmedzenia tak, aby obsahovalo vetu: „Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

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:
 - **CFA** = korifolitropín alfa
Liek Elonva 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 menopauzálny gonadotropín
 - **Kombinácia gonadotropínov** = zastúpená kombináciou rekombinantného folikulostimulačného hormónu (rFSH) a luteinizačného hormónu (LH)
 - **FOLD** = Folitropín delta

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **CFA preukázal podobný prínos v ukazovateľoch účinnosti v porovnaní s komparátormi FOLA, hMG, kombinácia gonadotropínov a FOLD.**
- Voči komparátoru FOLA dosiahol CFA podobný prínos v ukazovateľoch súvisiacich s fertilitou, napr. dĺžka dní stimulácie ovulácie, počet folikulov alebo počet oocytov na základe publikácie Zahiri Sorouri et al. (2019). V žiadnom z ukazovateľov nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel.
- Voči komparátoru hMG dosiahol CFA podobný prínos v ukazovateľoch počtu oocytov a miery oplodnenia na základe publikácie Souza et al. (2017). V žiadnom z nich nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel.
- Podobný prínos CFA voči komparátoru kombinácie gonadotropínov konštatujeme na základe dôkazu o podobnom prínose v účinnosti rFSH a kombinácie gonadotropínov (rFSH + LH) podľa publikácie Conforti et al. (2021) a dôkazu o podobnom prínose CFA a FOLA podľa publikácie Zahiri Sorouri et al. (2019). V publikácii Conforti et al. (2021) komparátor rFSH nebol konkretizovaný, konštatujeme, že komparátor FOLA v štúdií Zahiri Sorouri et al. (2019) technicky môže simulovať prínos rFSH, keďže patrí medzi štandardné liečby skupiny rFSH. Napriek tomu, že takýto postup preukázania prínosu štandardne neakceptujeme a považujeme za dôkaz na úrovni naivného porovnania, prínos CFA a kombinácie gonadotropínov považujeme za podobný.
- Podobný prínos CFA voči komparátoru FOLD konštatujeme na základe dôkazu o podobnom prínose v účinnosti CFA a FOLA vychádzajúcom zo štúdie ENSURE a dôkazu o podobnom prínose FOLD a FOLA vychádzajúcom zo štúdie ESTHER. Podobne ako konštatujeme pri porovnaní s komparátorom

kombinácie gonadotropínov, takýto spôsob štandardne neakceptujeme. Podobný prínos však naznačujú ďalšie štúdie a sprievodné publikácie, ktorých výsledky umocňujú pravdepodobnosť podobného prínosu CFA a FOLD. Podporné dôkazy zahŕňajú podobný prínos medzi FOLB a FOLD vychádzajúci zo štúdie STORK a podobný prínos medzi CFA a FOLB vychádzajúci zo štúdie ENSURE; a tiež podobný prínos medzi CFA a FOLA podľa publikácie Zahiri Sorouri et al. (2019) a podobný prínos medzi FOLD a FOLA podľa štúdie ESTHER.

- 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 FOLA voči FOLD, kde neboli zistené zásadné rozdiely v bezpečnostnom profile liečob.
- Medzi najvýraznejšie limitácie internej validity patrí zmiešané rameno komparátora v štúdii Souza et al. (2017), v ktorej bol pacientkam podávaný bližšie nešpecifikovaný rFSH alebo hMG bez udania podielu jednotlivých druhov terapií. Za limitáciu považujeme nejednoznačnosť v druhu podávaného rFSH, zahrnutie 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).
- Medzi najvýraznejšie limitácie externej validity považujeme spôsob odvodu prínosu CFA voči komparátorom kombinácie gonadotropínov a FOLD, keďže bol podobný prínos konštatovaný na základe naivného porovnania viacerých štúdií bez vyváženosti patientskych charakteristík a adekvátneho štatistického spracovania. Za ďalšie limitácie súvisiace s externou validitou považujeme zameranie sa iba na pacientky podstupujúce metódu intracytoplazmatickej injekcie spermiu (ICSI, z angl. Intracytoplasmic sperm injection) zahrnutie iba pacientok do 36 rokov v štúdii Zahiri Sorouri et al. (2018). Za najvýraznejšiu limitáciu štúdie STORK v kontexte externej validity považujeme zahrnutie výlučne japonskej populácie pacientok a v prípade štúdie ENSURE zahrnutie pacientok o hmotnosti menej ako 60 kg.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **CFA pri požadovanej výške úhrady 233,50 € za balenie nespĺňa spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR (doplnenom v rámci odpovede na Výzvu na opravu) dosiahol CFA inkrementálne náklady voči FOLA vo výške -169 €, voči hMG vo výške -0,01 €, voči kombinácii gonadotropínov vo výške -105 € a voči FOLD vo výške -91 € na priemerný liečebný cyklus. V predloženom základnom scenári sme identifikovali jeden aspekt, ktorý sme upravili na klinicky hodnovernejší.
- Aby bol liek Elonva nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 233,50 €/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 Elonva pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■-tisíc € a čistý dopad liečby liekom Elonva ako úsporu vo výške ■■■-tisíc €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu populácie vhodnej na liečbu liekom Elonva.**

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o obmedzenie na predchádzajúci súhlas zdravotnej poisťovne. Z tohto dôvodu odporúčame do IO zahrnúť vetu „Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.”

Poznámka

- 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 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	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	7
Informácie o dokumente	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	14
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	15
3.3. Opis intervencie (B0001)	17
3.4. Registrácia technológie (A0020)	18
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	18
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	18
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	19
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	20
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	21
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	21
4.2. Výsledky účinnosti	22
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	28
4.4. Výsledky bezpečnosti	28
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	29
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	31
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)	31
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)	32
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	33
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	34
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR	34
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	35
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	36
7.1. Etická analýza	36
7.2. Organizačné aspekty	37
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	37
7.4. Právne aspekty	38
8. Zdroje	39
9. Apendix	40
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	40
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	42

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	9
Tabuľka 2: Prehľad relevantných publikácií a klinických štúdií	21
Tabuľka 3: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz	21
Tabuľka 4: Výsledky analýzy bezpečnosti	28
Tabuľka 5: Výsledky analýzy bezpečnosti	28
Tabuľka 6: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa základného scenára DR	32
Tabuľka 7: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa nastavenia NIHO	32
Tabuľka 8: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	33

Tabuľka 9: Predpokladaný počet pacientiek liečených liekom Elonva a komparátormi podľa základného scenára DR	34
Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	35

Obrázky

Obrázok 1: Prehľad najčastejších patologických stavov spojených s infertilitou	15
Obrázok 2: Schematický prehľad smernice „stimulácia vaječníkov pre IVF/ICSI“ podľa ESHRE (2020)	17
Obrázok 3: Porovnanie premenných súvisiacich s fertilitou v dvoch skupinách pacientov liečených korifolitropínom alfa a liekom Gonal-F (FOLA)	22
Obrázok 4: Pozorované parametre súvisiace s tehotenstvom v skupinách liečených korifolitropínom alfa a liekom Gonal-F (FOLA)	23
Obrázok 5: Klinické výsledky analýz s použitím korifolitropínu alfa, rFSH alebo vysoko purifikovaného hMG	23
Obrázok 6: 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	24
Obrázok 7: Výsledky cyklov 2 a 3 štúdie ESTHER v ukazovateľoch odpovede vaječníkov, embryológie, gravidity a živorodosti	25
Obrázok 8: Výsledky štúdie STORK v ukazovateľoch odpovede vaječníkov	26
Obrázok 9: Výsledky klinických ukazovateľov štúdie ENSURE (rFSH = FOLB)	27

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 humánnu reprodukciu a embryológiu (z angl. European Society of Human Reproduction and Embryology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FOLA	Folitropín alfa
FOLB	Folitropín beta
FOLD	Folitropín delta
GnRH	Hormón uvoľňujúci gonadotropín (z angl. Human menopausal gonadotropin)
GYN	Gynekológ
hCG	Humánny choriogonadotropín
HDP	Hrubý domáci produkt
hMG	Ľudský menopauzálny gonadotropín
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
ICSI	Intracytoplazmatická injekcia spermií (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
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
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 (09.12.2025 DR odpovedal na Výzvu na doplnenie č. 1)
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	07.10.2026
Celkové trvanie hodnotenia	272 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Ing. Jana Juráková, PhD.

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

Podpora

Klinickí odborníci:

Odborník:

MUDr. Peter Harbulák

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 korifolitropín alfa (Elonva) v kombinácii s antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín v indikácii kontrolovanej ovariálnej stimulácie u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL211; 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: • Elonva je určená na riadenú ovariálnu stimuláciu (COS) v kombinácii s antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), zameranú na vývoj viacerých folikulov u žien, ktoré sa podrobujú programu asistovanej reprodukcie (ART). Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Elonva je určená na riadenú ovariálnu stimuláciu (COS) v kombinácii s antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), zameranú na vývoj viacerých folikulov u žien, ktoré sa podrobujú programu asistovanej reprodukcie (ART). • Hradená liečba sa môže indikovať a) na schválenom pracovisku pre <i>in vitro</i> fertilizáciu (IVF) pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade 1. tubárneho faktora: chýbania alebo nepriechodnosti vajčkovodov potvrdené kontrastnou vyšetrovacou technikou (na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu), zrásty v malej panve zapríčínajúce porušenie funkcie vajčkovodov; 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

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

	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 vajčkovodov, 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)	
	Korifolitropín alfa
Komparátor (Comparator)	
	Folitropín-alfa Folitropín-delta Ľudský menopauzálny 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.

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.

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	Farmakoeconomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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 farmakoeconomickom 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, farmakoeconomický 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.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

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 zapojil 1 odborník a žiadna 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.

³ [ESHRE](#) z angl. European Society of Human Reproduction and Embryology

- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

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

Vyčiernovanie 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 poisťovní 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie 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 prijímaní 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 viacerých 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 menopauzálnymi gonadotropínmi (hMG, z angl. Human menopausal gonadotropin) alebo folikuly 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 najväčšou 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)

Korifolitropín alfa (CFA) bol vytvorený ako podporný stimulant folikulov s rovnakým farmakodynamickým profilom ako rekombinantný (rec) FSH, no s výrazne predĺženým časom trvania aktivity FSH. Dlhodobé trvanie aktivity FSH sa dosiahlo pridaním peptidu karboxylového konca β -podjednotky humánneho choriogonadotropínu (hCG) k β -reťazcu humánneho FSH. CFA nevykazuje žiadnu vnútornú LH/hCG aktivitu.

Kvôli schopnosti CFA iniciovať a podporovať rast viacpočetných folikulov počas celého týždňa, možno v liečebnom cykle COS nahradiť prvých sedem injekcií ktoréhokoľvek denne aplikovaného lieku (rec)FSH (ďalej označované ako tzv. denné FSH) jednorazovou subkutánnou injekciou odporúčanej dávky CFA (ďalej označované ako tzv. týždenné FSH).

Pri liečbe žien v reprodukčnom veku je dávka Elonvy založená na hmotnosti a veku.

- Jednorazová 100 µg dávka sa odporúča u žien, ktoré vážia menej alebo rovných 60 kg a ktoré majú 36 rokov alebo menej;
- Jednorazová 150 µg dávka sa odporúča u žien:
 - ktoré vážia viac ako 60 kg, bez ohľadu na vek;
 - ktoré vážia 50 kg alebo viac a ktoré sú staršie ako 36 rokov.

Dávkovacia schéma:

1. deň stimulácie: CFA sa má podávať ako jednorazová subkutánná injekcia, prednostne do brušnej steny, počas ranej folikulárnej fázy menštruačného cyklu.

5. alebo 6. deň stimulácie: Liečba antagonistom GnRH sa má začať na 5. deň alebo na 6. deň stimulácie v závislosti od odpovede ovárií, t.j. od počtu a veľkosti rastúcich folikulov. Užitočné môže byť aj súbežné stanovenie hladiny estradiolu v sére. Antagonista GnRH sa používa na zabránenie predčasného vyplavenia luteinizačného hormónu (LH).

8. deň stimulácie: Sedem dní po podaní injekcie s CFA v 1. deň stimulácie možno pokračovať v COS liečbe každodenným podávaním injekcií (rec)FSH, až kým sa nedosiahne kritérium indukcie záverečného dozrievania

oocytov (3 folikuly ≥ 17 mm). Denná dávka (rec)FSH môže závisieť od odpovede ovárií. U osôb s normálnou reakciou sa odporúča denná dávka (rec)FSH 150 IU. V závislosti od odpovede ovárií možno v deň podania hCG podanie (rec)FSH vynechať. Vo všeobecnosti sa adekvátny folikulárny vývoj dosiahne v priemere do deviateho dňa liečby (rozmedzie 6 až 18 dní).

Hneď ako sa spozorujú tri folikuly ≥ 17 mm, na vyvolanie záverečného dozrievania oocyту sa podá jednorazová injekcia 5 000 až 10 000 IU hCG v ten istý deň alebo o deň neskôr [4].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

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

Liek Elonva je indikovaný na riadenú ovariálnu stimuláciu (COS) v kombinácii s antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), zameranú na vývoj viacerých folikulov u žien, ktoré sa podrobujú programu asistovanej reprodukcie (ART) [5].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Elonva bol na Slovensku v minulosti kategorizovaný (2012 - 2019) v dvoch baleniach so silou 100 μ g a 150 μ g v predmetnej indikácii. V roku 2018 si DR podal žiadosť o vyradenie zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) [6]. V súčasnosti liek Elonva nie je kategorizovaný v žiadnej indikácii, v prípade predmetnej žiadosti DR požaduje kategorizáciu výlučne balenia o sile 150 μ g s rovnakým indikačným obmedzením (IO) aké bolo platné aj v minulosti.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu cenu lieku vo verejnej lekární za balenie lieku Elonva 150 mikrogramov injekčný roztok, sol inj 1x0,5 ml/150 μ g (striek.inj.skl.napl.) pre túto indikáciu vo výške 370,73 € za balenie. DR zároveň požaduje úhradu zdravotnej poisťovne (ZP) vo výške 233,50 € za balenie, čo predstavuje úhradu o približne 37 % nižšiu ako je maximálna cena lieku vo verejnej lekární. Z tohto dôvodu DR predpokladá doplatok pacienta vo výške 137,23 € za balenie. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 bol DR oslovený ohľadne upresnenia, či si daný doplatok bude hradit pacientka sama alebo ho plánuje DR určitým spôsobom kompenzovať. DR sa v odpovedi vyjadril, že

[REDACTED]

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Elonva je určená na riadenú ovariálnu stimuláciu (COS) v kombinácii s antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), zameranú na vývoj viacerých folikulov u žien, ktoré sa podrobujú programu asistovanej reprodukcie (ART).“

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 vajčkovodov potvrdené kontrastnou vyšetrovacou technikou (na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu), zrasty v malej panve zapríčínujúce porušenie funkciu vajčkovodov;
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 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 vajčkovodov, 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“

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované IO je pre užšiu populáciu pacientok v porovnaní s indikáciou v SPC [5]. Navrhované IO obsahuje okrem zoznamu špecializovaných pracovísk aj podmienky, za ktorých daná liečba môže byť indikovaná.

DR navrhované IO neobsahuje obmedzenie na predchádzajúci súhlas zdravotnej poisťovne. Z toho dôvodu odporúčame do IO zahrnúť vetu „Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory folitropín alfa (FOLA; G03GA05), folitropín delta (FOLD; G03GA10), ľudský menopauzálny 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 klinický dôkaz voči folitropínu beta (FOLB). Zároveň za relevantné komparátory označil FOLA, hMG a kombinácie gonadotropínov. DR bol dňa 17.06.2026 vyzvaný, aby doplnil porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti so všetkými relevantnými komparátormi (FOLA, FOLD, hMG, kombinácie gonadotropínov). DR na výzvu odpovedal dňa 17.07.2026.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

- 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 štandardné diagnostické a terapeutické postupy s oblasti stimulácie 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 Elonva.
- V súlade s Metodickou príručkou k vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku [7] 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 [8] 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 a absencie podskupín Z31.1, Z31.2 v databáze účtu poistenca nie je možné jednoznačne túto spotrebu overiť.
- DR v pôvodnej žiadosti konštatuje relevanciu komparátorov FOLA, hMG a kombinácie gonadotropínov.
- DR v pôvodnej 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 %), 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 IO ako predmetná intervencia.
 - Zároveň relevanciu komparátora FOLD potvrdil aj odborník vo svojom vstupe do hodnotenia (plné znenie k dispozícii v časti 9.1).

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 dekaeptidový 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 publikácií a klinických štúdií

Názov publikácie	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav	Zdroj:
Corifollitropin- α compared to daily r-FSH in for patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: Clinical trial study	Korifolitropín alfa	Folitropín alfa	55:54	ukončená	[9]
Corifollitropin alfa compared to daily rFSH or HP-HMG in GnRH antagonist controlled ovarian stimulation protocol for patients undergoing assisted reproduction	Korifolitropín alfa	rFSH/hMG	26:106	ukončená	[10]
ESTHER	Folitropín delta	Folitropín alfa	665:661	ukončená	[11]
STORK	Folitropín delta	Folitropín beta	170:178	ukončená	[12]
ENSURE	Korifolitropín alfa	Folitropín beta	268:128	ukončená	[13]

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	-	[14]

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. Ukazovatele súvisiace s fertilitou (D0005, D0006, D0011)

Porovnanie CFA vs. FOLA [9]

Obrázok 3: Porovnanie premenných súvisiacich s fertilitou v dvoch skupinách pacientov liečených korifolitropínom alfa a liekom Gonal-F (FOLA)

Variable		Mean ± SD	p-value
Duration of ovulation stimulation (day)			
	Receiving Gonal-F	10 ± 2.3	0.802
	Receiving long-acting FSH	9.77 ± 1.3	
Number of follicles			
	Receiving Gonal-F	15.2 ± 7.05	0.351
	Receiving long-acting FSH	12.55 ± 4.53	
Number of oocyte			
	Receiving Gonal-F	11.1 ± 4.7	0.873
	Receiving long-acting FSH	10.66 ± 6.85	
Total number of embryos			
	Receiving Gonal-F	6.9 ± 3.31	0.134
	Receiving long-acting FSH	4.77 ± 2.61	
Number of transferred embryos			
	Receiving Gonal-F	2.61 ± 0.78	0.814
	Receiving long-acting FSH	2.64 ± 0.58	
Number of Gonal-F injections			
	Receiving Gonal-F	28.6 ± 5.48	0.0001
	Receiving long-acting FSH	11.11 ± 3.17	

Zdroj: [9]

Obrázok 4: Pozorované parametre súvisiace s tehotenstvom v skupinách liečených korifolitropínom alfa a liekom Gonal-F (FOLA)

Variable	Receiving Gonal-F	Receiving long-acting FSH	p-value
Chemical pregnancy			
Yes	18 (32.7)	18 (33.3)	0.946*
No	37 (67.3)	36 (66.7)	
Clinical pregnancy			
Yes	13 (23.6)	15 (27.8)	0.621**
No	42 (76.4)	39 (72.2)	
OHSS			
Yes	4 (7.3)	2 (3.7)	0.67*
No	51 (92.7)	52 (96.3)	
Increased progesterone levels			
Yes	6 (10.9)	7 (13)	0.741*
No	49 (89.1)	47 (87)	
Miscarriage			
Yes	4 (7.3)	3 (5.6)	0.715**
No	51 (92.7)	51 (94.4)	
multiple-pregnancy			
yes	2 (3.6)	5 (9.3)	0.271**
no	53 (96.4)	49 (90.7)	

Zdroj: [9]

Porovnanie CFA vs. hMG [10]

Obrázok 5: Klinické výsledky analýz s použitím korifolitropínu alfa, rFSH alebo vysoko purifikovaného hMG

	Corifollitropin alfa	rFSH/ HP-HMG	P ^a
Oocytes yielded, total (mean±SD)	11.99±10	10.9±7.2	NS
Oocytes yielded, MII (mean±SD)	10.3±7.9	8.6±5.7	NS
Fertilization, %	76.9	76.8	NS
Embryos transferred (mean±SD)	1.63±0,84	1.76±0.94	NS
Biochemical pregnancy, %	66.7	47.2	NS
Implantation rate, %	68.7	50	NS

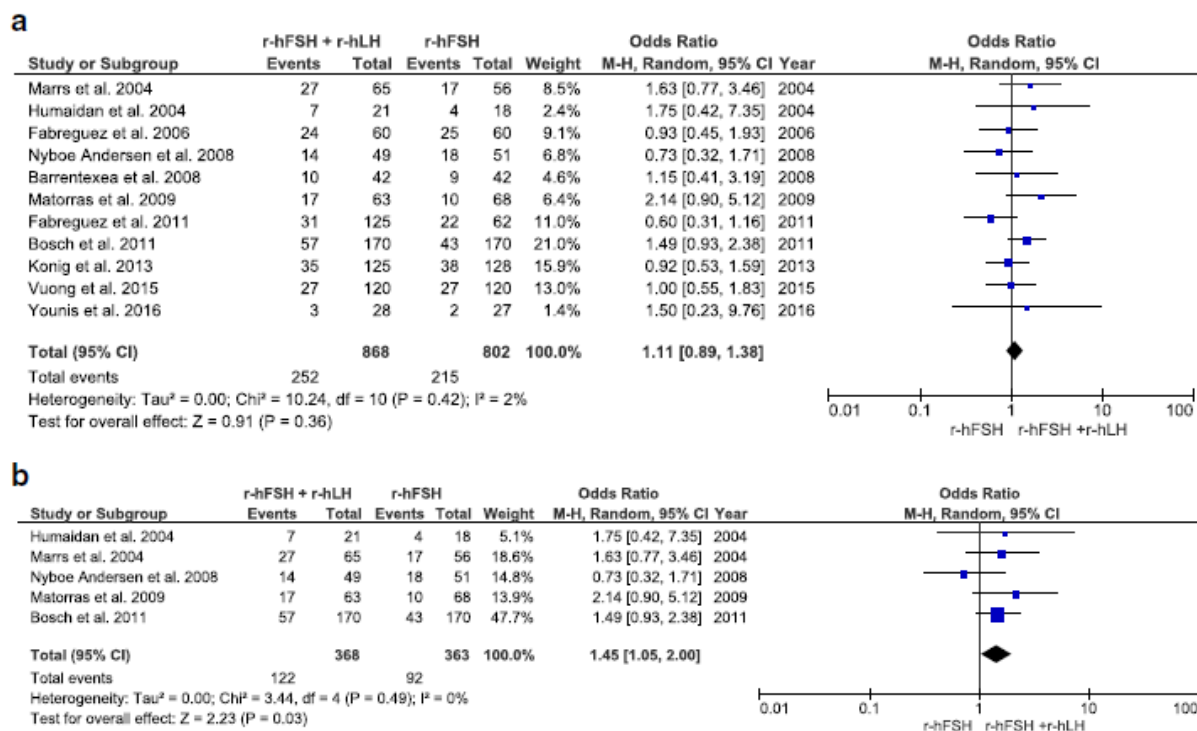
NS – štatisticky nevýznamné (z angl. not significant);

^a - Štatistická analýza vykonaná pomocou nepárového t-testu (normálne rozdelenie) alebo Mannovho-Whitneyho testu (neparametrické rozdelenie)

Zdroj: [10]

Porovnanie rFSH vs. Kombinácia gonadotropínov (rFSH + LH) [14]

Obrázok 6: 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: [14]

Porovnanie FOLA vs. FOLD – štúdia ESTHER [11]

Obrázok 7: Výsledky cyklov 2 a 3 štúdie ESTHER v ukazovateľoch odpovede vaječníkov, embryológie, gravidity a živorodosti

	Cycle 2		Cycle 3	
	Follitropin delta n = 252	Follitropin alfa n = 261	Follitropin delta n = 95	Follitropin alfa n = 93
Ovarian response, embryology				
Duration of stimulation (days)	9.0 ± 1.9	9.0 ± 1.8	8.9 ± 1.9	8.8 ± 1.4
Daily dose (μg)	12.0 ± 3.6	13.5 ± 3.5	14.6 ± 5.1	15.1 ± 4.4
Total dose (μg)	107.7 ± 39.2 ^a	121.7 ± 44.3	130.0 ± 57.5	132.7 ± 44.4
Women with investigator-requested gonadotrophin dose adjustments during stimulation ^b	85 (33.7)	114 (43.7)	34 (35.8)	38 (40.9)
Women with dose adjustments implemented during stimulation	0 (0.0)	114 (43.7)	0 (0.0)	38 (40.9)
Follicles (≥12 mm) at end of stimulation (n)	10.2 ± 5.2	9.9 ± 4.9	8.9 ± 4.5	9.8 ± 4.8
Oocytes retrieved ^c (n)	9.2 ± 4.8	8.6 ± 4.3	8.3 ± 4.0	8.9 ± 4.2
Target ovarian response (8–14 oocytes retrieved) ^c	112 (46.5)	118 (47.0)	45 (48.9)	45 (50.0)
Fertilization rate ^d (%)	56.8 ± 23.5	52.6 ± 24.3	56.3 ± 20.6	49.7 ± 24.9
Embryos, day 3 ^d				
Total (n)	5.1 ± 3.3	4.3 ± 2.8	4.4 ± 2.4	4.4 ± 3.3
Good quality (n) ^e	3.9 ± 3.1	3.3 ± 2.4	3.2 ± 2.2	3.3 ± 3.0
Blastocysts, day 5 ^d				
Total (n)	2.8 ± 2.4	2.4 ± 2.1	2.2 ± 1.8	2.4 ± 2.3
Good quality (n) ^f	1.4 ± 1.7	1.2 ± 1.6	1.2 ± 1.5	1.2 ± 1.8
Pregnancy and live birth ^g				
Positive HCG ^h	95 (37.7)	87 (33.3)	40 (42.1)	34 (36.6)
Clinical pregnancy ⁱ	82 (32.5)	79 (30.3)	31 (32.6)	30 (32.3)
Vital pregnancy ^j	74 (29.4)	71 (27.2)	26 (27.4)	27 (29.0)
Ongoing pregnancy ^k	70 (27.8)	67 (25.7)	26 (27.4)	26 (28.0)
Implantation ^l	88/254 (34.6)	83/271 (30.6)	38/132 (28.8)	39/121 (32.2)
Ongoing implantation ^m	73/254 (28.7)	69/271 (25.5)	33/132 (25.0)	35/121 (28.9)
Women with live birth ⁿ	69 (27.4)	66 (25.3)	25 (26.3)	25 (26.9)
Women with live neonate(s) at 4 weeks after birth ^o	69 (27.4)	66 (25.3)	25 (26.3)	25 (26.9)
Multiple pregnancy ^p	5 (7.1)	2 (3.0)	8 (30.8)	10 (38.5)

Values are presented as mean ± SD, or number (percentage), unless otherwise stated. Data are for all women unless otherwise stated.

^a P < 0.001 (compared with follitropin alfa).

^b Investigators were blinded to the trial medication and could request dose adjustment for both treatment groups based on transvaginal ultrasound assessment of follicular response. The follitropin delta dose was however fixed throughout stimulation and no dose adjustments were implemented, while the follitropin alfa dose could be adjusted down or up to a maximum of 450 IU.

^c For women who received triggering of final follicular maturation.

^d For women with oocytes retrieved.

^e An embryo with six or more blastomeres and fragmentation ≤20%.

^f A blastocyst of grade 3BB or higher.

^g Outcome per started cycle.

^h Positive according to the local laboratory's reference ranges.

ⁱ At least one gestational sac 5–6 weeks after transfer.

^j At least one intrauterine gestational sac with fetal heart beat 5–6 weeks after transfer.

^k At least one intrauterine viable fetus 10–11 weeks after transfer.

^l Number of gestational sacs 5–6 weeks after transfer divided by number of blastocysts transferred.

^m Number of intrauterine viable fetuses 10–11 weeks after transfer divided by number of blastocysts transferred.

ⁿ The birth of at least one live neonate.

^o At least one live neonate 4 weeks after birth.

^p Rate per ongoing pregnancy.

*Cyklu 2 sa zúčastnili pacientky, ktoré neotehotneli v cykle 1 (predchádzajúca časť štúdie) a cyklu 3 sa zúčastnili pacientky, ktoré neotehotneli v cykle 2

Zdroj: [11]

Porovnanie FOLB vs. FOLD – štúdia STORK [12]

Obrázok 8: 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) ^j
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) ^j
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]

Porovnanie CFA vs. FOLB – štúdia ENSURE [13]

Obrázok 9: Výsledky klinických ukazovateľov štúdie ENSURE (rFSH = FOLB)

	100 µg corifollitropin alfa (n = 268)	150 IU rFSH (n = 128)
Cumulus–oocyte–complexes retrieved (primary endpoint)	13.3 ± 7.3	10.6 ± 5.9
<i>Fertilization procedure^a</i>		
IVF only	83 (31.4)	37 (29.8)
ICSI only	137 (51.9)	72 (58.1)
IVF + ICSI	44 (16.7)	15 (12.1)
<i>Number and quality of oocytes (ICSI only)</i>		
Number of oocytes	12.7 ± 6.8	9.9 ± 5.4
Metaphase II oocytes	10.7 ± 6.4	7.8 ± 4.8
Percentage of total	82.5	79.1
<i>Fertilization outcome</i>		
Fertilization rate ^{a,b}	67.6 ± 22.5	67.7 ± 25.4
2PN fertilized oocytes obtained ^a	7.8 ± 4.7	6.2 ± 3.9
2PN fertilized oocytes used for embryo development ^a	6.8 ± 3.6	5.8 ± 3.8
<i>Number and quality of embryos</i>		
Total number of embryos obtained (day 3) ^a	7.1 ± 4.2	6.1 ± 4.1
Good-quality embryos (grade 1 and 2) ^a	3.4 ± 3.0	3.0 ± 3.0
Percentage of total ^a	50.1	49.1
Single embryo transfer ^c	46 (18.7)	26 (21.7)
Embryos transferred ^c	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.4
Good-quality embryos transferred ^c	1.3 ± 0.8	1.3 ± 0.8
Embryos cryopreserved	2.0 ± 3.0	1.7 ± 2.6
Implantation rate ^c	23.4 ± 37.1	28.5 ± 38.6
<i>Clinical outcome</i>		
Biochemical pregnancy ^d	101 (37.7)	58 (45.3)
Clinical pregnancy ^e	78 (29.1)	48 (37.5)
Vital pregnancy ^f	69 (25.7)	45 (35.2)
Ongoing pregnancy ^g	68 (25.4)	44 (34.4)
Twin pregnancy ^h	19 (27.9)	10 (22.7)
Miscarriage ⁱ	10 (12.8)	4 (8.3)

Values are mean ± SD or number (%) unless otherwise stated.

^a Restricted to patients with IVF and/or intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

^b Defined as 100 times the number of mature oocytes (with two pronuclei (2PN)) obtained divided by the number of oocytes used for fertilization.

^c Restricted to patients with embryo transfer.

^d Positive human chorionic gonadotrophin (HCG) test performed 2 weeks after embryo transfer.

^e Clinical pregnancy: gestational sac on ultrasound scan.

^f Vital pregnancy: gestational sac + fetal heartbeat.

^g Ongoing pregnancy: vital fetus at least 10 weeks after embryo transfer or live birth.

^h Per ongoing pregnancy.

ⁱ Per clinical pregnancy.

Zdroj: [13]

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 CFA vs. FOLA [9]

Komparatívne porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti nebolo dostupné.

Porovnanie CFA vs. hMG [10]

Komparatívne porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti nebolo dostupné.

Porovnanie rFSH vs. Kombinácia gonadotropínov (rFSH + LH) [14]

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 FOLA vs. FOLD – štúdia ESTHER [11]

Tabuľka 4: Výsledky analýzy bezpečnosti

	FOLD	FOLA
Nežiaduce udalosti (AE; z angl. adverse events)		
Cyklus 2	47,2 %	47,5 %
Cyklus 3	48,4 %	45,2 %
Mierny/závažný OHSS a alebo preventívne opatrenie pre OHSS		
Cyklus 2	1,6 %	4,2 %
Cyklus 3	0 %	2,2 %

Zdroj: [11]

Porovnanie FOLB vs. FOLD – štúdia STORK [12]

Komparatívne porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti nebolo dostupné.

Porovnanie CFA vs. FOLB – štúdia ENSURE [13]

Tabuľka 5: Výsledky analýzy bezpečnosti

	CFA	rFSH (FOLB)
Závažné nežiaduce udalosti (SAE; z angl. serious adverse events)	20 (7,5 %)	8 (6,3 %)
Mimomaternicové tehotenstvo	3,0 %	3,1 %
Nežiaduce udalosti (AE; z angl. adverse events)	55,2 %	53,5 %
Diskomfort v panvovej oblasti	10,1 %	14,7 %
Bolesť v panvovej oblasti	10,4 %	10,9 %
Krvácanie pred pôrodom	6,0 %	12,4 %
Bolesť hlavy	8,2 %	8,5 %
Ukončenie z dôvodu SAE/AE	0 %	0 %
OHSS	6,7 %	4,7 %

Zdroj: [13]

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 Zahiri Sorouri et al. (2018) [9] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu CFA voči FOLA. Pacientske charakteristiky boli medzi ramenami vyvážené.
- Validitu štúdie Souza et al. (2017) [10] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu CFA voči hMG. Neistotu vzbudzuje zmiešané rameno komparátora, v ktorom bol pacientkam podávaný bližšie nešpecifikovaný rFSH alebo hMG bez udania podielu jednotlivých druhov terapií.
- Validitu metaanalýzy Conforti et al. (2021) [14] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu kombinácie gonadotropínov voči rFSH. Za výraznú limitáciu považujeme nejednoznačnosť v druhu podávaného rFSH a zahrnutie 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 ESTHER [11] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu FOLD voči FOLA, pacientske charakteristiky boli medzi ramenami vyvážené. Štúdia bola kontrolovaná so zaslepenými klinickými skúšajúcimi. Neidentifikovali sme závažné limitácie ohľadne internej validity.
- Validitu štúdie STORK [12] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu FOLD voči FOLB. Neidentifikovali sme závažné limitácie ohľadne internej validity.
- Validitu štúdie ENSURE [13] považujeme za akceptovateľnú pre porovnanie prínosu CFA voči FOLB. Štúdia bola dizajnovaná ako multicentrická, randomizovaná a dvojito zaslepená.

Externá validita

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

- Za miernu limitáciu štúdie Zahiri Sorouri et al. (2018) [9] považujeme, že bola zameraná iba na pacientky podstupujúce ICSI metódu ART a že zahŕňala iba pacientky do 36 rokov.
- Za najvýraznejšiu limitáciu štúdie STORK [12] v kontexte externej validity považujeme zahrnutie výlučne japonskej populácie pacientok.
- Za najvýraznejšiu limitáciu štúdie ENSURE [13] považujeme zahrnutie pacientok o hmotnosti menej ako 60 kg.

Vysokú neistotu konštatujeme v kontexte dôkazu prínosu voči komparátorom kombinácie gonadotropínov a komparátoru FOLD.

- DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 odvodil prínos CFA voči komparátoru kombinácie gonadotropínov na základe dôkazu o podobnom prínose v účinnosti rFSH a kombinácie gonadotropínov (rFSH + LH) vychádzajúcom z publikácie Conforti et al. (2021) a dôkazu o podobnom prínose CFA a FOLA vychádzajúcom z publikácie Zahiri Sorouri et al. (2019). Keďže DR považuje FOLA za štandardnú súčasť skupiny rFSH, porovnanie prínosu komparátora kombinácie gonadotropínov a CFA medzi dvoma štúdiami uvažuje prepojením prostredníctvom FOLA.
 - Takýto logický postup preukázania prínosu štandardne neakceptujeme a považujeme za dôkaz na úrovni naivného porovnania. V publikácii Conforti et al. (2021) komparátor rFSH nebol konkretizovaný, preto previazanie s výsledkami v publikácii Zahiri Sorouri et al. (2019) vyvoláva výraznú neistotu. Zároveň evidujeme, že komparátor FOLA v štúdii Zahiri Sorouri et al. (2019) technicky môže simulovať prínos rFSH, keďže patrí medzi štandardné liečby rFSH.
- DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 odvodil prínos CFA voči komparátoru FOLD na základe dôkazu o podobnom prínose v účinnosti CFA a FOLB vychádzajúcom zo štúdie ENSURE a dôkazu o podobnom prínose FOLD a FOLA vychádzajúcom zo štúdie ESTHER. DR považuje FOLB a FOLA

za štandardnú súčasť skupiny rFSH a ich prínos za porovnateľný, na základe čoho odvodzuje prepojenie porovnateľného prínosu medzi CFA a FOLD.

- Podobne ako konštatujeme pri porovnaní s komparátorom kombinácie gonadotropínov, takýto prístup porovnania účinnosti medzi liečbami na základe rôznych publikácií pri nevyvážených populáciách je spojený s výraznou neistotou. Za poľahčujúci argument však v tomto prípade hodnotíme viacero ďalších spôsobov porovnania prínosu CFA voči FOLD, čo umocňuje pravdepodobnosť podobného prínosu. Podporné dôkazy zahŕňajú prepojenie CFA a FOLD na základe predpokladu podobného prínosu medzi FOLB a FOLD na základe štúdie STORK a predpokladu podobného prínosu medzi CFA a FOLB na základe štúdie ENSURE; a tiež podobného prínosu medzi CFA a FOLA na základe publikácie Zahiri Sorouri et al. (2019) a podobného prínosu medzi FOLD a FOLA na základe štúdie ESTHER.
- S prihliadnutím na vyššie uvedené argumenty akceptujeme podobnú účinnosť CFA a FOLD s neistotou.

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 farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti farmakoeconomický 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 CFA 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 farmakoeconomického 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. V prípade komparátorov FOLA, hMG a FOLD neakceptujeme aplikovanie úhrady na základe priemeru štandardných dávok liečiva (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 (45,11 €/20 µg).

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického 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 6: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa základného scenára DR

Účinná látka	Náklady za 7 dní	Rozdiel
Korifolitropín alfa (CFA)	233,50 €	0,00 €
Folitropín alfa (FOLA)	402,96 €	-169,46 €
Ľudský menopauzový gonadotropín (hMG)	233,51 €	-0,01 €
Gonadotropíny, kombinácie	338,00 €	-104,50 €
Folitropín delta (FOLD)	324,86 €	-91,36 €

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

5.2.2. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, CFA dosahuje voči komparátoru hMG inkrementálne náklady vo výške +6,65 €/cyklus v dĺžke 7 dní, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade 233,50 €/balenie.

Aby bol liek Elonva nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti DR navrhovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 233,50 €/balenie.

Tabuľka 7: Výsledky farmakoekonomického modelu podľa nastavenia NIHO

Účinná látka	Náklady za 7 dní	Rozdiel
Korifolitropín alfa (CFA)	233,50 €	0,00 €
Folitropín alfa (FOLA)	352,30 €	-118,80 €
Ľudský menopauzový gonadotropín (hMG)	226,85 €	6,65 €
Gonadotropíny, kombinácie	338,00 €	-104,50 €
Folitropín delta (FOLD)	315,78 €	-82,28 €

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 8: 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 scenára predloženého DR

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

- Sumárnu tabuľku pre budúce roky 2026 – 2031 podľa základného scenára DR uvádzame nižšie (Tabuľka 9).
- Pri odhade budúceho počtu pacientok pre komparátory DR vychádzal z dát NCZI (Účet poistenca) za roky 2021 – 2023 [8]. V prípade lieku Elonva však DR navrhuje podľa NIHO výrazne nižšie počty pacientok (tvoriace od 1 % – 4 % podiel zo všetkých pacientok v danej indikácii odhadovaných DR), čo považujeme za vysoko nepravdepodobné. Máme za to, že intervencia predstavuje liečivo výrazne podobné s alternatívou v súčasnosti kategorizovanú v SR (FOLA) s tým rozdielom, že FOLA je potrebné podávať denne, pričom CFA iba 1-krát týždenne. Podobne sa vyjadruje aj DR vo FER, kde uvádza, že „kvôli schopnosti CFA iniciovať a podporovať rast viacpočetných folikulov počas celého týždňa, možno v liečebnom cykle COS nahradiť prvých sedem injekcií ktoréhokoľvek denne aplikovaného lieku (rec)FSH či hMG jednorazovou subkutánnou injekciou odporúčanej dávky Elonvy“ [4].
- DR bol v súvislosti s jeho odhadom elektronicky kontaktovaný prostredníctvom Žiadosti o súčinnosť č. 1. DR v odpovedi uviedol, že jeho odhadovaný nízky počet pacientok vychádza z konzervatívneho predpokladu postupného zavádzania lieku do klinickej praxe. DR uviedol, že CFA je vhodný pre špecifickú skupinu pacientok, ako aj to, že v slovenskej klinickej praxi sú pacientky počas stimulácie často monitorované a liečba je priebežne upravovaná podľa individuálnej odpovede na stimuláciu. Keďže v prípade CFA nie možné je po podaní dávku upravovať, môže to viesť k opatrnejšiemu prístupu zo strany lekárov, najmä vzhľadom na obavy súvisiace s rizikom OHSS.
- Uvedené dôvody nepovažujeme za relevantné pre tak výrazné podhodnotenie zastúpenia CFA pre budúce roky. Odborník sa vo vstupe pre NIHO vyjadril, že ročne odhaduje približne 500 pacientok vhodných pre CFA. Z toho dôvodu sme odhad v nastavení NIHO upravili na realistickejší. V 1. rok od zavedenia predpokladáme približne 100 pacientok, v 2. rok približne 250 pacientok a od 3. roka predpokladáme konzervatívne približne 500 pacientok vhodných pre liek Elonva.

Tabuľka 9: Predpokladaný počet pacientiek liečených liekom Elonva a 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]

Nesúhlasíme s dátumom zaradenia lieku Elonva 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 Elonva“ a „svet s liekom Elonva“. 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 [7]. 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.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

	2027	2028	2029	2030	2031
Počet liečených pacientov v danom roku	100	250	500	500	500
Predpokladaná spotreba balení lieku Elonva	300	750	1500	1500	1500
Náklady na liek Elonva pri DR navrhovanej úhrade (230,50 €/balenie)	46 700 €	116 750 €	233 500 €	233 500 €	233 500 €
Náklady na liek Elonva pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	58 552 €	146 381 €	292 762 €	292 762 €	292 762 €
Spolu čistý dopad pri navrhovanej úhrade lieku Elonva (230,50 €/balenie)	-11 852 €	-29 631 €	-59 262 €	-59 262 €	-59 262 €
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade lieku Elonva (■ €/balenie)	■	■	■	■	■

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 CFA 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-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.). V prípade kategorizácie lieku Elonva 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)

CFA 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 CFA 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 IO.

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 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 vo výške 137 €/balenie (37 % z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni). DR sa v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 vyjadril,

[Redacted text block]

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 Elonom sa majú tiež zhodnotiť zdravotné stavy, ktoré kontraindikujú graviditu. CFA 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 korifolitropínom alfa) zvýšiť riziko zhoršenia alebo výskytu týchto príhod [15].

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 (Rekovel) 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/Reprodukna_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; Farmakoeconomický rozbor lieku Elonva, podaný v rámci žiadosti 38287, dostupné online: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38287>
- [5] EMA; Elonva. Dostupné 16.03.2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elonva>
- [6] DR; A3 - Žiadosť o vyradenie lieku zo zoznamu kategorizovaných liekov (ID: 14915). Dostupné online 17.03.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14915>
- [7] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoeconomického rozboru lieku; Dostupné dňa 17.03.2026 z https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-economického-rozboru-lieku.docx.
- [8] 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
- [9] Zahiri Sorouri Z, Pourmarzi D, Safar Khah N. Corifollitropin- α compared to daily r-FSH in for patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: Clinical trial study. Int J Reprod Biomed. 2019 Mar 3;17(1):23–32. doi: 10.18502/ijrm.v17i1.3817.
- [10] Souza PMG, de Carvalho BR, Nakagawa HM, Rassi TRE, Barbosa ACP, Silva AA. Corifollitropin alfa compared to daily rFSH or HP-HMG in GnRH antagonist controlled ovarian stimulation protocol for patients undergoing assisted reproduction. JBRA Assist Reprod. 2017;21(2):67–9. doi:10.5935/1518-0557.20170017
- [11] Bosch E, Havelock J, Martin FS, Rasmussen BB, Klein BM, Mannaerts B, Arce JC; ESTHER-2 Study Group. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. Reprod Biomed Online. 2019 Feb;38(2):195-205. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.10.012.
- [12] Ishihara O, Arce JC; Japanese Follitropin 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] Corifollitropin alfa Ensure Study Group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. Reprod Biomed Online. 2010 Jul;21(1):66-76. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.019.
- [14] 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
- [15] EMA; Elonva: Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné 06/2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/elonva-epar-product-information_sk.pdf

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa zapojil 1 odborník bez deklarovaneho konfliktu záujmov a žiadna patientska organizácia.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Peter Harbulák, PhD.
Názov organizácie	Gyn- Fiv.a s. Bratislava
Pracovná pozícia	odborný garant centra AR
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou	1. Počet získaných oocytov, embryí, pregnancy rate, clinical a ongoing pregnancy rate, take home baby rate 2. 3. Zvyšuje komfort liečby , nakoľko sa jedná o liek s depotným účinkom , a klientka si nemusí aplikovať injekčný gonadotropín na dennej báze.

predmetného ochorenia na Slovensku?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 500 2. cykly IVF pri predpokladanej normorespons, social freezing ooc., daryne oocytov
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Ako odhadujete podiely týchto liečob? a) Považujete za relevantný komparátor aj liečivo folitropín delta? Ak áno, aký podiel tohto liečiva odhadujete v slovenskej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Čiastočne cestou rajónneho gynekológa, väčšinou v centrách asistovanej reprodukcie 2. Počet získaných oocytov, embryí, pregnancy rate, clinical a ongoing pregnancy rate, take home baby rate a) Áno, podiel neviem odhadnúť 3. nie 4. Iný typ gonadotropínu, iný stimulačný protokol
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Lekári centra asistovanej reprodukcie
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Finančná insolventnosť
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie,	Nie

alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Špecialisti na reprodukčnú medicínu
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
• • • • •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

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. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 17.6.2026	Dátum odpovede: 17.7.2026	
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 menopauzálny gonadotropín (hMG); ○ Kombinácie gonadotropínov; • klinickej účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektívnosti korifolitropínu alfa voči relevantnému komparátoru folitropín delta. Zároveň	DR poskytol podklady pre požadované porovnania.	Odpoveď akceptujeme .

je potrebné doplniť toto liečivo do nahrádzanej liečby v modeli dopadu na rozpočet.		
---	--	--

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 26.08.2026	Dátum odpovede: 02.09.2026	
Vysvetliť predpoklad DR ohľadne pacientok vhodných na liečbu liekom Elonva.	DR argumentoval, že nízke odhady sú konzervatívnym predpokladom DR (viac v časti 6.1)	Odpoveď neakceptujeme .
Vysvetliť na základe akého zdroja DR predpokladá, že pacientky absolvujú práve 2 cykly/ročne v prípade intervencie aj komparátorov.	DR argumentoval, že išlo o konzervatívny predpoklad, že približne 1/3 pacientok absolvuje 1 cyklus, 1/3 2 cykly a 1/3 3 cykly ročne, čo zodpovedá priemeru 2 cykly na pacientku za rok. Tento predpoklad bol aplikovaný v prípade lieku Elonva a aj pre všetky komparátory.	Odpoveď akceptujeme .
Upresniť, či si daný doplatok vo výške 137 €/balenie bude hradíť pacientka sama alebo ho plánuje DR určitým spôsobom kompenzovať.	DR sa v odpovedi vyjadril, že [REDACTED]	Odpoveď akceptujeme .