





Analiza problemu decyzyjnego dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *IBSA Poland Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	5
1. INDEKS SKRÓTÓW.....	6
2. CEL I METODYKA	10
3. POPULACJA	11
3.1. Wnioskowane wskazanie.....	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Aktualna polska praktyka kliniczna (polskie wytyczne praktyki klinicznej)27	
3.4. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	30
4. INTERWENCJA OCENIANA	35
4.1. Produkt leczniczy, wskazania do stosowania, informacje o rejestracji.....	35
4.2. Mechanizm działania	35
4.3. Dawkowanie i sposób podania.....	36
4.4. Przeciwwskazania, przedawkowanie.....	38
4.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji.....	38
4.6. Decyzje refundacyjne	39
5. INTERWENCJA ALTERNATYWNA.....	40
5.1. Wybór i uzasadnienie wyboru komparatorów.....	40
5.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej(wybranego komparatora)	54
.....	
.....	
6. EFEKTY ZDROWOTNE.....	62
7. TYP BADANIA	65
8. ZAŁĄCZNIKI	66
8.1. Podsumowanie	66
8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	67
8.3. Opis badania kwestionariuszowego.....	73
9. SPIS TABEL	76
10. SPIS RYSUNKÓW	77
11. PIŚMIENNICTWO	78

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	[REDACTED]	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	[REDACTED]	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	[REDACTED]	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: grudzień 2013

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

1. INDEKS SKRÓTÓW

AES	<i>Androgen Excess Society</i>
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
AMH	Hormon antymullerowski (<i>ang. anti-müllerian hormone</i>)
Amp.	Ampułka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ART	Technika wspomaganie rozrodu (<i>ang. assisted reproductive technology</i>)
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AUC	Pole pod krzywą stężeń (<i>ang. area under the concentration curve</i>)
BIL	Biuletynu Informacji o Lekach
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAHTA	<i>Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
C_{max}	Stężenie maksymalne
DMA	<i>Danish Medicines Agency</i>
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>ang. evidence based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)

FSH	Ludzki hormon folikulotropowy (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>)
rFSH	Rekombinowana folikulotroina; rekombinowana folitropina (ang. <i>recombinant follicle-stimulating hormone</i>)
GIFT	Transfer (przeniesienie) gamet do jajowodu (ang. <i>gamete intra-fallopian transfer</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropiny (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę; gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
h	godzina
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
hCG	Ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
hMG	Ludzka gonadotropina menopauzalna; menotropina (ang. <i>human menopausal gonadotropin</i>)
HP-hMG	Wysokooczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna; wysokooczyszczona menotropina (ang. <i>highly purified human menopausal gonadotropin</i>)
HP-uFSH	Wysokooczyszczona urofolitropina (ang. <i>highly purified urinary follicle-stimulating hormone</i>)
HSG	Histerosalpingografia
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HyCoSy	histerosalpingosonografia kontrastowa
IA	Instytut Arcana
ICSI	Mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej (ang. <i>intracytoplasmatic sperm injection</i>)
ICSI-MESA	Mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza
ICSI-TESA	Mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji jądra
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
IUI	Inseminacja domaciczna (ang. <i>intrauterin insemination</i>)
IVF	Zapłodnienie <i>in vitro</i> (ang. <i>in vitro fertilisation</i>)
j.m.	Jednostka międzynarodowa
LH	Hormon luteinizujący; lutropina (ang. <i>luteinizing hormone</i>)

ml	Mililitr
mln	milion
MPD	<i>Medical Product Database</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OHSS	Zespół hiperstymulacji jajników (ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCOS	Zespół policystycznych jajników (ang. <i>polycystic ovary syndrome</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
POST	Dootrzewnowe przeniesienie oocytów i plemników (ang. <i>peritoneal oocyte and sperm transfer</i>),
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
pts	Pacjenci
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
rFSH	Rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (ang. <i>recombinant follicle-stimulating hormone</i>)
rhCG	Rekombinowana gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>recombinant human chorionic gonadotropin</i>)
Rozp.	Rozpuszczalnik
RP	Rzeczpospolita Polska
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

SUZI	Mikroiniekcja plemnika pod osłonkę przejrzystą (ang. <i>subzonal insertion of sperm by microinjection</i>)
TET	Dojajowodowe przeniesienie embrionu (ang. <i>tubal embryo transfer</i>),
T_{max}	Czas stężenia maksymalnego
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
TUFT	Przezmaciczne dojajowodowe przeniesienie gamet (ang. <i>transuterine fallopian transfer</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne
vs.	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych
ZIFT	Transfer (przeniesienie) zygot do jajowodu (ang. <i>zygote intra-fallopian transfer</i>)

2. CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla produktu leczniczego Fostimon® (wysokooczyszczona urofolitropina, HP-uFSH) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Fostimon® (HP-uFSH) stosowanego w:

- (a) „braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników, PCOS) u kobiet, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu”;
- (b) „stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART, ang. assisted reproductive technology) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF, ang. in vitro fertilisation), transfer gamet do jajowodu (GIFT, ang. gamete intra-fallopian transfer) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT, ang. zygote intra-fallopian transfer)”

tj. we wskazaniach rejestracyjnych dla produktu leczniczego Fostimon® [1].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [12], w schemacie PICOS, tj. określając populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (ang. *comparator*), wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (ang. *study*).

Określając poszczególne elementy schematu PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [13, 80] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących: leczenia braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART), a także rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanych stanów zdrowotnych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *IBSA Poland Sp. z o.o.*

3. POPULACJA

3.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Fostimon® (HP-uFSH), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany we wskazaniach:

- leczenie braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników; PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*) u kobiet, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu;
- stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART), jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT).

Wobec tego populację docelową (w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) analizy efektywności klinicznej stanowią pacjentki, u których nie występuje owulacja (w tym kobiety z PCOS) pomimo wcześniejszego leczenia cytrynianem klomifenu oraz pacjentki, które są podawane stymulacji wielopęcherzykowej w związku z zastosowaniem u nich technik wspomaganego rozrodu (ART) np.: IVF (również ICSI jako rodzaj IVF), GIFT, ZIFT.

Wnioskowane wskazania są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla ocenianego leku [1].

Niniejszy dokument został przygotowany w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Fostimon® (wysokooczyszczona urofolitropina) w ramach wykazu refundowanych leków (WRL).

Warto zaznaczyć, że aktualnie w Polsce obowiązują 2 programy zdrowotne:

- „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016” [3];
- „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowa w latach 2012 – 2014” [4].

W ramach tych programów koszt leków stosowanych w indukcji owulacji stosowanej przed zastosowaniem procedur zapłodnienia pozaustrojowego nie jest objęty refundacją ze środków publicznych. Szczegółowe omówienie działania programów, jak i kryteriów kwalifikujących oraz wykluczających z nich przedstawiono w Załączniku do niniejszej analizy (rozdz. 8.2.).

3.2. Problem zdrowotny

████████████████████

████████████████████

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

	<p>[Redacted content]</p>

		
		
		
		

4. INTERWENCJA OCENIANA

4.1. Produkt leczniczy, wskazania do stosowania, informacje o rejestracji

Interwencję ocenianą stanowi produkt leczniczy Fostimon® (substancja czynna: wysokooczyszczona urofolitropina, HP-uFSH; kod ATC: G03GA04, grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny).

Produkt leczniczy Fostimon® jest stosowany w:

- braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników, PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem kłomifenu;
- stymulacji wielopęcherzykowej w pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rejestracji dla ocenianej interwencji.

Tabela 7.
Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Fostimon® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Fostimon®
Substancja czynna	wysokooczyszczona urofolitropina, ludzkiego hormonu folikulotropowego (HP-uFSH)
Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Postać leku	proszek: liofilizowana biała lub prawie biała zbrylona masa; roztwór: przezroczysty, bezbarwny roztwór
Zawartość opakowania	opakowania zawiera 1 fiolkę z proszkiem + 1 ampulkę z rozpuszczalnikiem; fiolka z proszkiem zawiera 75 j.m. urofolitropina, a rozpuszczalnik stanowi woda do wstrzykiwań z chlorkiem sodu
Numer dopuszczenia do obrotu	pozwolenie nr 10832*
Grupa farmakoterapeutyczna	gonadotropiny
Kod ATC	G03GA04

* numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Fostimon®, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski firma IBSA uzyskała w dniu 30 kwietnia 2004 roku [1]. Nie zidentyfikowano informacji w zakresie rejestracji produktu leczniczego Fostimon® na terenie całej Unii Europejskiej [9] czy Stanów Zjednoczonych [10].

Lek zarejestrowany jest jako produkt leczniczy o nazwie handlowej Fostimon®. Podmiotem odpowiedzialnym jest IBSA Farmaceutici Italia S.R.L., a Wnioskodawcą jest IBSA Poland Sp. z o.o.

4.2. Mechanizm działania

Substancja czynna produktu leczniczego Fostimon® to w wysokim stopniu oczyszczony ludzki hormon folikulotropowy (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*), uzyskany z ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny (hMG, ang. *human menopausal gonadotropin*).

Wykazuje aktywność folikulostymuliny, nie ma natomiast aktywności lutropiny - hormon luteinizujący (LH, ang. *luteinizing hormone*). W organizmie kobiet FSH kontroluje rozwój, dojrzewanie pęcherzyka jajowego (Graafa) i wydzielanie estrogenów [2]. Po domięśniowym lub podskórnym wstrzyknięciu, biodostępność FSH wynosi około 70%. W 72 godziny po podaniu stężenie w osoczu jest zawsze znacząco wyższe niż jego zawartość podstawowa. Zgodnie z danymi literaturowymi C_{max} i T_{max} 150 j.m. FSH wynosi odpowiednio $8,9 \pm 2,5$ m j.m./ml i $7,7 \pm 2,1$ godziny, a AUC wynosi $258,6 \pm 47,9$ m j.m./ml x godzinę. Okres półtrwania wynosi między 30 i 40 godzin. Nie badano farmakokinetyki FSH u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

4.3. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Fostimon® powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu niepłodności.

Istnieje duża różnorodność reakcji jajników na zewnątrzpochodne gonadotropiny, dlatego niemożliwe jest ustalenie ogólnego schematu dawkowania. Dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie w zależności od reakcji jajników. Wymaga to wykonywania badań USG oraz sprawdzania stężenia estradiolu.

Dawkowanie – brak owulacji (włączając PCOS) u kobiet, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu

Celem leczenia jest doprowadzenie do rozwoju pojedynczego, dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu gonadotropiny kosmówkowej zostanie uwolniona komórka jajowa.

Produkt leczniczy Fostimon® może być podawany raz na dobę. U pacjentek miesiączkujących leczenie powinno zaczynać się w ciągu 7 pierwszych dni cyklu. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 75 do 150 j.m. FSH na dobę i jest zwiększana w razie konieczności o 37,5 j.m. (do 75 j.m.) w odstępach od 7 do 14 dni w celu osiągnięcia odpowiedniej, ale nie za dużej dawki. Dawkowanie powinno być ustalone w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki na leczenie, ocenionej w badaniu USG i (lub) oznaczeniem stężenia estradiolu.

Dawka dobową powinna być utrzymywana aż osiągnięte zostaną warunki przed jajeczkowaniem. Zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia wystarczy do osiągnięcia tego stanu. Podanie produktu leczniczego Fostimon® należy przerwać w tym momencie i można indukować owulację po przez podanie gonadotropiny kosmówkowej. Jeśli liczba odpowiadających pęcherzyków jest zbyt duża lub stężenie estradiolu rośnie zbyt szybko, np. zwiększ się w ciągu doby dwukrotnie przez dwa lub trzy dni, dawka dobową leku powinna zostać zmniejszona. Stwierdzenie w fazie przed owulacyjnej większej liczby pęcherzyków o średnicy od 14 cm zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej. W takim przypadku nie należy podawać hCG i unikać zapłodnienia w celu zapobiegnięcia ciąży mnogiej. Pacjentka powinna stosować mechaniczne metody antykoncepcji lub unikać odbywania stosunków aż do wystąpienia następnej miesiączki. Leczenie należy ponownie rozpocząć w następnym cyklu od mniejszej dawki niż w poprzednim cyklu.

Maksymalna dawka dobową FSH zazwyczaj nie przekracza 225 j.m.

Jeśli pacjentka nie reaguje odpowiednio po 4 tygodniach leczenia, należy przerwać leczenie i rozpocząć je w następnym cyklu od większej dawki początkowej.

W momencie uzyskania odpowiedzi na leczenie, po 24 do 48 godzinach od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Fostimon®, należy dokonać pojedynczego wstrzyknięcia od 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Pacjentka powinna odbyć stosunek w dniu wstrzyknięcia hCG oraz w dniu następnym.

Można alternatywnie dokonać zapłodnienia domacicznego.

Dawkowanie – stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART)

Obniżenie progę przysadkowego w celu usunięcia wzrostu endogennego LH i kontroli tonicznego poziomu LH jest teraz zwykle uzyskiwane przez podanie skojarzone hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, ang. *Gonadotropin-releasing hormone*). W zwykle stosowanym postępowaniu, podawanie produktu leczniczego Fostimon® rozpoczyna się około dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a obydwa kursy należy kontynuować aż do uzyskania odpowiednio rozwiniętego pęcherzyka. Na przykład po dwóch tygodniach stosowania produktu obniżającego próg przysadkowy, dawka 150 – 225 j.m. podawana jest przez siedem dni; następnie dawka jest dostosowywana do odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Postępowanie alternatywne w celu uzyskania jajeczkowania mnogiego polega na podaniu 150 do 225 j.m. FSH na dobę poczynając od drugiego lub trzeciego dnia cyklu. Leczenie kontynuowane jest aż do uzyskania rozwiniętych pęcherzyków (ocenione w badaniu stężenia estradiolu i/lub badania USG) z dawką dostosowaną do reakcji pacjentki (zazwyczaj dawka nie większa niż 450 j.m. na dobę). Odpowiedni rozwój pęcherzyków następuje zazwyczaj około dziesiątego dnia leczenia (od 5 do 20 dnia).

W momencie uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie, po 24 do 48 godzinach od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Fostimon® należy dokonać pojedynczego wstrzyknięcia do 5 000 j.m. do 10 000 j.m. gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) w celu spowodowania ostatecznego powstania dojrzałego pęcherzyka. Pojawienie się komórki jajowej następuje 34-35 godzin później.

Sposób podania

Produkt leczniczy Fostimon® należy podawać domięśniowo lub podskórnie. Proszek powinien być rozpuszczony bezpośrednio przed wstrzyknięciem za pomocą dołączonego rozpuszczalnika.

Aby uniknąć bolesnego wstrzyknięcia i zminimalizowania wycieku z miejsca wstrzyknięcia produkt leczniczy Fostimon® powinien być podawany w powolnym wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym. Miejsca wstrzykiwania podskórnego powinny być zmieniane w celu uniknięcia lipoatrofii. Wstrzyknięcia podskórne mogą być wykonywane samodzielnie przez pacjentki pod warunkiem, że będą dokładnie przestrzegać instrukcji i zaleceń lekarza.

4.4. Przeciwwskazania, przedawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Fostimon® jest przeciwwskazane w przypadku:

- nadwrażliwości na FSH lub którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- powiększenia jajników lub torbieli jajnika nie związanych z zespołem policystycznych jajników;
- krwawienia z dróg rodnych o nieznannej przyczynie;
- nowotworów jajników, macicy i piersi;
- nowotworów podwzgórza lub przysadki mózgowej.

Produkt leczniczy Fostimon® jest przeciwwskazany, jeśli odpowiednia reakcja na leczenie nie może być osiągnięta z powodu:

- pierwotnej niewydolności jajników;
- wad rozwojowych narządów płciowych uniemożliwiających prawidłowy przebieg ciąży;
- guzów macicy uniemożliwiających prawidłowy przebieg ciąży.

Nie ma danych o ostrym zatruciu FSH u ludzi, jednak w badaniach na zwierzętach wykazano niski poziom ostrej toksyczności gonadotropin uzyskanych z moczu. Zbyt duże dawki FSH mogą prowadzić do hiperstymulacji jajników.

4.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – urofolitropina, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową produktu leczniczego ją zawierającego (Fostimon®).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [15], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [16], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [17], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [18], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [19], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [20], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [21] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [22].

Jak dotąd (stan na: grudzień 2013) rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fostimon® zostały wydane przez HAS. Francuski HAS w 2002 oraz 2012 roku wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Fostimon® w analizowanych wskazaniach klinicznych (brak owulacji u kobiet z PCOS, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu) [23, 24]. Proponowany przez HAS poziom finansowania wynosi 100%. Pozostałe analizowane organizacje, jak do tej pory nie wydały rekomendacji w zakresie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fostimon®.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla wysokooczczonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej(wybranego komparatora)

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [13].

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

6. EFEKTY ZDROWOTNE

Rozważane punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [12], według których ocenie powinny być efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowy mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Podsumowanie

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICOS na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Fostimon® przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Podsumowanie - schemat PICOS

Populacja	<p>Pacientki spełniające wskazanie 1: brak owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu.</p> <p>Pacientki spełniające wskazanie 2: stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie <i>in vitro</i> (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT), transfer zygoty do jajowodu (ZIFT).</p>
Interwencje	<p>Wysokooczyszczona urofolitropina, HP-uFSH (produkt leczniczy Fostimon®) w dawce ustalonej indywidualnie w zależności od reakcji jajników (przykładowo dawka początkowa 150 – 225 j.m.), podawanej domięśniowo lub podskórnie przez 7 dni.</p>
Komparatory	<p>[Redacted]</p>
Wyniki zdrowotne	<p>Skuteczność</p> <p>[Redacted]</p>
	<p>Bezpieczeństwo</p> <p>[Redacted]</p>
Typ badania	<p>[Redacted]</p>
Status publikacji	<p>[Redacted]</p>

8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie w Polsce leczenie niepłodności z zastosowaniem takich metod jak: zachowawcze leczenie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne oraz proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie (inseminacja) są finansowane ze środków publicznych. Ponadto, ze środków publicznych jest także finansowane poradnictwo i testy genetyczne służące diagnostyce ryzyka wystąpienia wad rozwojowych lub chorób i zaburzeń, które zależą od zidentyfikowanego czynnika genetycznego u jednego lub obojga rodziców [3]. Co istotne procedury zapłodnienia pozaustrojowego, została objęte w ramach dwóch programów zdrowotnych:

- „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016” [3];
- „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012 – 2014” [4].

Poniżej szczegółowo omówiono oba programy. Warto zaznaczyć, że w żadnym z poniższych programów nie wyszczególniono leków, które mogą być finansowane w ich ramach.

Program – „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016” [3]

Okres realizacji programu

Program jest realizowany od 1 lipca 2013 roku i będzie trwał do 30 czerwca 2016 roku.

Populacja docelowa programu

Krajowi eksperci przyjmują, że w Polsce leczenia metodą medycznie wspomaganego rozrodu może obecnie wymagać około 15 tysięcy par.

Cele programu

Celem głównym Programu – „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016” (zwanego dalej „Programem”) jest zapewnienie równego dostępu i możliwości korzystania z procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność kobiety lub mężczyzny i wyczerpały się inne możliwości jej leczenia albo nie istnieją inne metody jej leczenia.

Cele pośrednie „Programu” obejmują przede wszystkim:

- obniżenie odsetka liczby par bezdzietnych;
- zapewnienie najwyższego standardu leczenia niepłodności;
- zwiększenie skuteczności leczenia niepłodności;
- poprawę trendów demograficznych.

Organizacja programu

W ramach „Programu” para ma prawo skorzystać trzykrotnie (w przypadku, gdy para zgłosi się pod koniec realizacji programu będzie miała wykonane tyle cykli, ile możliwe będzie w danym czasie) ze zindywidualizowanej procedury wspomaganego rozrodu. Kolejny cykl pobrania

i zapłodnienia komórki jajowej nie może być wykonany bez wykorzystania wszystkich wcześniej uzyskanych i przechowywanych zarodków. Po zakwalifikowaniu pary do zapłodnienia pozaustrojowego wszystkie procedury są finansowane w ramach „Programu”.

Program zapłodnienia pozaustrojowego składa się z części klinicznej i biotechnologicznej. Część kliniczna związana jest ze sposobem przeprowadzenia kontrolowanej stymulacji jajczkowania, a realizacja tej części w ramach „Programu” gwarantuje dostęp do usług medycznych tj.: koniecznych badań laboratoryjnych i badań dodatkowych w celu optymalnego i bezpiecznego przeprowadzenia kontrolowanej indukcji jajczkowania oraz oceny skuteczności indukcji. Część biotechnologiczna obejmuje: pobranie komórek jajowych, zapłodnienie pozaustrojowe, hodowlę zarodków, transfer zarodków do macicy oraz przechowywanie zarodków.

W tabeli poniżej opisano kryteria kwalifikujące oraz wykluczające z zapłodnienia pozaustrojowego w ramach omawianego „Programu”.

Tabela 16.
Kryteria kwalifikujące oraz wykluczające do zapłodnienia pozaustrojowego w ramach Programu – „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016” [3]

Rodzaj kryteriów	Opis
Kwalifikujące	<p>Z „Programu” mogą skorzystać: pary, u których stwierdzono i potwierdzono dokumentacją medyczną, bezwzględną przyczynę niepłodności lub nieskuteczne zgodnie z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do „Programu”, a kobieta w dniu zgłoszenia (pierwszej wizyty u realizatora) do „Programu” nie ukończyła 40-tego roku życia; wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) czynnik jajowodowy (u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów; u pacjentek zdyskwalifikowanych z powodu braku szansy na powodzenie leczenia operacyjnego niepłodności; u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po nieskutecznej operacji mikrochirurgicznej); (b) czynnik jajnikowy niepłodności (brak ciąży po co najmniej sześciu cyklach farmakologicznej indukcji jajczkowania); (c) endometrioza (I, II stopień, tak jak w literze d; III, IV stopień tak jak w literze a); (d) niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia – idiopatyczna (u kobiet do ukończenia 35 roku życia, jeśli trwa dłużej niż 24 miesiące; u kobiet powyżej 35 roku życia, jeśli trwa dłużej niż 12 miesięcy); (e) czynnik męski (w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy; w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 – 15 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 24 miesiące); (f) pacjenci z odroczoną płodnością z powodów onkologicznych oraz zakaźnych (osoby, u których w wyniku leczenia lub z innych powodów może dojść do utraty płodności w przyszłości).
Wykluczające	<p>Kryteria wykluczenia stanowią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów; • potencjalne ryzyko braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH powyżej 15 mU/mL w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymullerowski (AMH) poniżej 0,5 ng/ mL); • nieodpowiednia odpowiedź na prawidłowo przeprowadzoną stymulację jajczkowania czego wyrazem był brak pozyskania komórek jajowych w 2 cyklach stymulacji; • nawracające utraty ciąży w tym samym związku; • wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży; • brak macicy.

Monitorowanie i ewaluacja

Po ocenie efektów realizacji „Programu” w ostatnim roku jego funkcjonowania możliwe będzie ewentualne kontynuowanie realizacji procedury zapłodnienia pozaustrojowego w ramach programu zdrowotnego ustanowionego na podstawie art. 48 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, bądź jako świadczenie gwarantowane finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Monitorowanie efektów programu będzie się odbywać w oparciu o następujące wskaźniki:

- wskaźnik ciąż;
- wskaźnik ciąż wielopłodowych;
- wskaźnik urodzeń;
- odsetek zespołów hiperstymulacyjnych.

Rejestr

Planowane jest utworzenie rejestru prowadzonego na podstawie art. 20 ust. 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 roku o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. Nr 113, poz. 657, z późn. zm.). Podmiotem prowadzącym rejestr będzie minister właściwy do spraw zdrowia, natomiast podmiotem odpowiedzialnym za funkcjonowanie systemu teleinformatycznego jest Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia.

Koszty programu

Koszty realizacji Programu obejmują koszty procedur zapłodnienia pozaustrojowego objętych Programem oraz koszty funkcjonowania rejestru utworzonego prowadzonego na podstawie art. 20 ust. 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 roku o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. Nr 113, poz. 657, z późn. zm.). Koszty realizacji Programu w latach 2013 – 2016 z budżetu państwa z części pozostającej w dyspozycji Ministra Zdrowia wyniosą: 247 199 500 zł; w tym: środki bieżące wynosić będą 247 009 500 zł, a środki majątkowe 190 000 zł. W Programie przyjęto, że skuteczność każdej próby wynosi 30%. W pierwszym roku leczenia, składające się maksymalnie z trzech prób, rozpocznie 2 000 par, w drugim ok. 5 500 par, a w trzecim ok. 7 500 par. Koszt pojedynczego cyklu został określony na maksymalną kwotę 7 510 zł w oparciu o kalkulację szczegółowo omówioną w dokumencie dot. Programu – „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016” [3].

Program zdrowotny – „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012 – 2014” [4]

Okres realizacji programu

Program jest realizowany od 1 października 2012 roku i będzie trwał do 31 grudnia 2014 roku.

Populacja docelowa programu

Ocenia się, że program będzie obejmował około 160 par, które nie mogą zrealizować planów rozrodczych poprzez naturalną koncepcję.

Cele programu

Celami głównymi omawianego programu zdrowotnego są:

- leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego w oparciu o określone standardy postępowania i procedury medyczne;
- poprawa dostępu dla mieszkańców Częstochowy do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności.

Celami szczegółowymi niniejszego programu zdrowotnego są:

- obniżenie odsetka par bezdzietnych w populacji częstochowskiej;
- zapewnienie najwyższego standardu leczenia pacjentom;
- zwiększenie skuteczności leczenia;
- obniżenie kosztów ponoszonych przez pacjentów;
- osiągnięcie korzystnych trendów demograficznych oraz zachowań społecznych.

Organizacja programu

Para małżeńska może skorzystać z jednokrotnego dofinansowania do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w okresie realizacji programu.

W tabeli poniżej opisano kryteria kwalifikujące do uczestniczenia w ramach programu zdrowotnego dla mieszkańców Częstochowy.

Tabela 17.

Kryteria kwalifikujące do zapłodnienia pozaustrojowego w ramach Programu zdrowotnego – „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy na lata 2012 – 2014” [4]

Rodzaj kryteriów	Opis
Kwalifikujące	<p>Do programu zostaną zakwalifikowane pary, nie mogące zrealizować planów rozrodczych poprzez naturalną koncepcję, które spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none">• wiek kobiety mieści się w przedziale 20-37 lat wg rocznika urodzeń;• zostały zakwalifikowane do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego przez Realizatora programu, zgodnie z wytycznymi PTMR;• poddały się wcześniej leczeniu niższego rzędu, które zakończyło się niepowodzeniem lub posiadają bezpośrednio wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego;• pozostają w związku małżeńskim;• posiadają zameldowanie stałe na terenie Częstochowy przynajmniej od roku.

PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu.

Monitorowanie i ewaluacja

Do spodziewanych efektów programu należy: eliminowanie lub ograniczenie skutków niepłodności, obniżenie odsetka par bezdzietnych w populacji Częstochowy poprzez ułatwienie im dostępu do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego. W ramach oceny efektywności programu zakłada się:

- monitorowanie liczby (odsetka) ciąż;
- monitorowanie liczby (odsetka) urodzeń żywych.

Koszty programu

Zespół ekspertów ocenia, że koszt jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego wynosi średnio 5 000 – 7 000 zł (bez uwzględnienia kosztów leczenia farmakologicznego, którego koszt wynosi około 4 000 zł – dotyczy to leków do indukcji owulacji, które nie są refundowane).

Program obejmuje dofinansowanie do wysokości 80% kosztów (łącznie nie więcej niż 3 000 zł), pod warunkiem przeprowadzenia co najmniej jednej procedury, obejmującego przynajmniej przeprowadzenie następujących elementów:

- stymulacji mnogiego jajczkowania;
- wykonania punkcji pęcherzyków jajowych;
- znieczulenie ogólne podczas punkcji;
- pozaustrojowe zapłodnienie i nadzór nad rozwojem zarodków *in vitro*;
- transfer zarodków do jamy macicy.

Pozostałe koszty procedury ponoszą pacjenci.

Jeżeli procedura z powodów medycznych zakończy się na wcześniejszym etapie to dofinansowanie obejmuje przeprowadzone do tego etapu elementy, również w wysokości do 80% (łącznie nie więcej niż 3 000 zł).

Program w całości jest finansowany z budżetu miasta Częstochowa. Roczny koszt programu w 1-ym roku (ostatni kwartał 2012 roku) wynosi 110 tysięcy złotych. Budżety na program w drugim i trzecim roku będą ustalane z końcem każdego roku kalendarzowego.

Finansowanie świadczeń ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) [14]

Aktualnie (stan na: grudzień 2013 roku) jedynym lekiem z grupy gonadotropin (kod ATC G03GA) finansowanym ze środków publicznych w Polsce jest produkt leczniczy Pregnyl® (patrz dane w Tabeli 18.). Pomimo, iż lek ten jest refundowany w ramach WLR we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (u kobiet: indukcja owulacji w niepłodności spowodowanej brakiem owulacji lub upośledzeniem dojrzewania pęcherzyków, monitorowanie hiperstymulacji jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego, zapłodnienie niewydolności ciała żółtego; u mężczyzn: hipogonadyzm hipogonadotropowy, opóźnione dojrzewanie związane z niedomogą gonadotropową przysadki mózgowej, wewnątrzrodo nie wynikające z przyczyny anatomicznej), należy pamiętać, że nie stanowi on odpowiedniego komparatora dla ocenianej technologii lekowej (patrz rozdział 5.1).

Analiza problemu decyzyjnego dla wysokoociszczonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

Tabela 18.
Aktualny stan finansowania produktu leczniczego Pregnyl® (gonadotropina kosmówkowa) ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków [14]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość ości, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenio - biorcy [zł]
Gonadotrophinum chortonicum	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	18,36	19,	24,64	24,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	30%	7,39

[Redacted text block]

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

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

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

9. SPIS TABEL

[Redacted Table of Contents]

10. SPIS RYSUNKÓW



11. PIŚMIENICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon®.
2. Medycyna Praktyczna, Indeks leków. Fostimon <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=815> (stan na: grudzień 2013).
3. Program – „Leczenie niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016”.
4. Program zdrowotny – „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012 – 2014”.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]