

Cetrotide[®] (cetroreliks)

*w zapobieganiu przedwczesnej owulacji
u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników
w ramach technik wspomaganego rozrodu*

***Analiza ekonomiczna,
wpływu na system opieki zdrowotnej
i analiza racjonalizacyjna***

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

Aestimo s.c. [redacted]

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 stycznia 2014 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Streszczenie	7
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	16
Wykaz skrótów	20
1. Analiza ekonomiczna	22
1.1. Cel analizy	23
1.2. Problem decyzyjny.....	23
1.2.1. Populacja	23
1.2.2. Oceniana interwencja.....	23
1.2.3. Komparatory.....	25
1.2.4. Efekty zdrowotne	26
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Cetrotide® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	33
1.3. Metodyka analizy	34
1.3.1. Strategia analityczna	34
1.3.2. Perspektywa analizy	34
1.3.3. Horyzont czasowy.....	34
1.3.4. Dyskontowanie	35
1.3.5. Model ekonomiczny	35
1.3.5.1. Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	35
1.3.5.1.1. Zużycie zasobów	36
1.3.5.1.2. Koszty jednostkowe.....	45
1.3.5.1.3. Pozostałe koszty stymulacji wg Programu MZ	57
1.3.5.1.4. Koszty schematów.....	57
1.3.5.1.5. Łączne koszty porównywanych schematów	62
1.3.6. Walidacja modelu.....	63
1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	64
1.4.1. Metodyka.....	64
1.4.1.1. Cel	64
1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	64
1.4.1.3. Źródła danych wtórnych.....	64

1.4.1.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	65
1.4.1.5.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	65
1.5.	Wyniki analizy podstawowej	72
1.5.1.	Zestawienie oszacowań kosztów i efektów porównywanych opcji	72
1.5.2.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	74
1.5.2.1.1.	Cetoreliks (<i>flexible</i>) vs ██████████	74
1.5.2.1.2.	Cetoreliks (<i>flexible</i>) vs ██████████	76
1.5.2.1.3.	Cetoreliks (<i>fixed</i>) vs ██████████	78
1.5.2.1.1.	Cetoreliks (<i>flexible</i>) vs ██████████	80
1.5.2.1.1.	Cetoreliks (<i>fixed</i>) vs ██████████	82
1.5.3.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	84
1.5.4.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	86
1.6.	Analiza wrażliwości.....	90
1.6.1.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	90
1.6.1.1.	Cetoreliks (<i>flexible</i>) vs ██████████	94
1.6.1.1.1.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	94
1.6.1.1.2.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	95
1.6.1.2.	Cetoreliks (<i>flexible</i>) vs ██████████	97
1.6.1.2.1.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	97
1.6.1.2.2.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	99
1.6.1.3.	Cetoreliks (<i>fixed</i>) vs ██████████	101
1.6.1.3.1.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	101
1.6.1.3.2.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	102
1.6.1.4.	Cetoreliks (<i>flexible</i>) vs ██████████	104
1.6.1.4.1.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	104
1.6.1.4.2.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	106
1.6.1.5.	Cetoreliks (<i>fixed</i>) vs ██████████	108
1.6.1.5.1.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	108
1.6.1.5.2.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	110
1.7.	Dyskusja i wnioski końcowe	113

1.8.	Ograniczenia analizy	118
2.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	119
2.1.	Analiza wpływu na budżet płatnika.....	120
2.1.1.	Cel.....	120
2.1.2.	Metodyka.....	120
2.1.3.	Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	120
2.1.4.	Perspektywa analizy	121
2.1.5.	Horyzont czasowy.....	121
2.1.6.	Porównywane scenariusze	121
2.1.7.	Populacja docelowa.....	122
2.1.7.1.	Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	123
2.1.7.2.	Prognozowana liczba pacjentów leczonych	132
2.1.8.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	137
2.1.9.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	138
2.1.10.	Analiza kosztów	139
2.1.11.	Wyniki analizy wpływu na budżet	139
2.1.11.1.	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	140
2.1.11.2.	Wariant podstawowy	140
2.1.11.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)	140
2.1.11.2.2.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	144
2.1.11.3.	Wariant minimalny	147
2.1.11.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)	147
2.1.11.3.2.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	148
2.1.11.4.	Wariant maksymalny.....	150
2.1.11.4.1.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)	150
2.1.11.4.2.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	152
2.2.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	155
2.3.	Aspekty etyczne i społeczne	155
2.4.	Wnioski końcowe	156
3.	Analiza racjonalizacyjna.....	158

3.1.	Analiza racjonalizacyjna.....	159
3.1.1.	Cel.....	159
3.1.2.	Metodyka.....	159
3.1.3.	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wydatków BIA.....	159
3.1.4.	Proponowane rozwiązanie	160
3.1.4.1.	Objęcie refundacją preparatu referencyjnego [REDACTED].....	161
3.1.5.	Zestawienie zbiorcze	163
3.1.6.	Bilans wydatków płatnika.....	163
3.1.7.	Wnioski końcowe	164
4.	Piśmiennictwo	166
5.	Załączniki	171
5.1.	Badanie ankietowe	172
5.1.1.	Cel.....	172
5.1.2.	Metodyka.....	172
5.1.3.	Wyniki.....	174
5.1.3.1.	Ankieta wstępna	174
5.1.3.2.	Ankieta uzupełniająca.....	182
5.2.	Wkład autorów w opracowanie raportu	188
5.3.	Spis tabel	189
5.4.	Spis wykresów	194

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności cetoreliksu (Cetrotide®) stosowanego w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Metodyka

W analizie rozpatrywano populację pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Zastosowanie cetoreliksu jest tylko jednym z elementów procedury określanej jako kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH), mająca na celu umożliwienie pobrania zdalnych do zapłodnienia oocytów. W ramach tej procedury stosuje się różne schematy farmakologiczne, określane mianem protokołów. Powszechnie stosowanymi metodami indukcji owulacji są tzw. protokoły krótki oraz długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. W analizie uwzględniono najczęściej stosowane protokoły COH, w oparciu o literaturę, wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów.

W analizie uwzględniono kilka możliwych schematów podania cetoreliksu w ramach protokołu COH: schemat *fixed*, gdzie lek ten wprowadzano ustalonego dnia cyklu, bez względu na wielkość pęcherzyka i schemat *flexible*, gdzie cetoreliks wprowadzano po zaobserwowaniu pęcherzyka określonej wielkości (schemat zależny od odpowiedzi jajników na stymulację). Ponadto cetoreliks może być podawany w pojedynczej (*single dose*) lub wielokrotnej (*multiple dose*) dawce – w badaniach najczęściej podawano wielokrotną dawkę. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla cetoreliksu (*ChPL Cetrotide® 2013*) zaleca dawkowanie *fixed*, jednak w większości odnalezionych badań stosowano schemat *flexible*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ze względu na specyfikę zagadnienia, w analizie porównywano ze sobą różne warianty protokołów COH. Na podstawie badań klinicznych włączonych do wykonanej wcześniej analizy efektywności klinicznej (*Aestimo 2014b*), w analizie ekonomicznej uwzględniono następujące porównania:

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*).

Skuteczność protokołów COH teoretycznie powinna być oceniana w kontekście uzyskiwanych oocytów, ich liczby oraz zdolności do zapłodnienia. W badaniach klinicznych przedstawiano średnie liczby oocytów na jedną pacjentkę oraz ewentualnie, w niektórych, odsetek pacjentek, u których przerwano stosowanie leków w ramach protokołu. Podawano też dane na temat częstości zapłodnień, implantacji zarodka oraz uzyskanych ciąż. Ponieważ jednak wszystkie wymienione efekty kliniczne zależą od wielu czynników (skuteczność pozostałych leków protokołu, zastosowania innych leków, procedury zapłodnienia *in vitro*, itd.), nie tylko od skuteczności samego cetoreliksu, zdecydowano, że zastosowanie cetoreliksu najlepiej traktować jako element metody ART i traktować je całościowo. Z tego względu, jako główny punkt końcowy określający efekt zdrowotny w analizie został przyjęty odsetek ciąż (trwających oraz klinicznych) otrzymanych w wyniku przeprowadzenia procedury kontrolowanej stymulacji jajników poprzedzającej zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu. Ocena efektów zdrowotnych w analizie została oparta na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa, wykonanych w ramach przeprowadzonej wcześniej analizy efektywności klinicznej (*Aestimo 2014b*).

[Redacted text block]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w chwili obecnej nie są dostępne żadne refundowane komparatory dla technologii wnioskowanej w danym wskazaniu (MZ 23/12/2013, Ustawa 2011).

[Redacted text block]

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto – w ramach oddzielnych wariantów – perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto – w ramach oddzielnych wariantów – perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wnioski końcowe

Refundacja leków stosowanych w ramach protokołów COH wydaje się następnym krokiem po uruchomieniu przez Ministerstwo Zdrowia programu sztucznego zapłodnienia. Z analizy ekonomicznej wynika, że w przypadku dwóch głównych protokołów COH stosowanych obecnie w polskich warunkach, protokół z cetoreliksiem będzie dla płatnika publicznego, a także dla pacjentów, wyraźnie tańszy, niż protokół długi [Redacted text]

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Cetrotide® (cetoreliks) w ramach wykazu leków refundowanych A1.

Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (Aestimo 2014a) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano dodatkowe wydatki wynikające z decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cetoreliksu, stosowanego w analizowanym wskazaniu, poprzez porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy: aktualnego (istniejącego) i nowego (przyszłego).

Scenariusz aktualny zakłada dalszy brak refundacji produktu leczniczego Cetrotide® oraz pozostałych leków stosowanych w ramach protokołów COH

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której zarówno Cetrotide®, jak i pozostałe leki są równolegle refundowane w ramach wykazu A1.

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym różniących się przewidywaną liczbą zastosowań preparatu Cetrotide®.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[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 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]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Cetrotide® (cetoreliks) w ramach wykazu leków refundowanych A1.

Metodyka

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Cetrotide® w ramach wykazu leków refundowanych A1.

[Redacted]

[Redacted] Przeanalizowano obowiązujące reguły finansowania leków w poszczególnych kategoriach dostępności refundacyjnej pod kątem możliwości ich optymalizacji, skupiając się przede wszystkim na preparatach, które wymagają największych nakładów finansowych płatnika publicznego. Horyzont czasowy analizy jest zgodny z horyzontem przyjętym w analizie wpływu na system i obejmuje lata 2014-2016. W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano następujące rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika publicznego w różnych obszarach terapeutycznych:

- objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego [Redacted]

Wyniki

Prognozowane w analizie wpływu na budżet dodatkowe wydatki płatnika publicznego, wynikające z refundacji preparatu Cetrotide®

w ramach wykazu leków refundowanych A1 wynoszą [Redacted]

[Redacted] Zgodnie z przepisami ustawy refundacyjnej (Art. 11, ust. 3, pkt. 3, *Ustawa 2011*) pierwszą decyzję o objęciu produktu refundacją ze środków publicznych wydaje się na okres dwóch lat. W analizie przyjęto założenie (konserwatywne), że po upływie tego czasu refundacja produktu Cetrotide® zostanie przedłużona na niezmienionych warunkach dlatego obliczenia w trzecim roku przyjętego horyzontu czasowego wykonano z jej uwzględnieniem.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Proponowane w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie jest zasadne i stosunkowo łatwe do wprowadzenia jako niewymagające istotnych zmian w przepisach prawa.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	I
1) analizę podstawową;	[REDACTED]
2) analizę wrażliwości;	[REDACTED]
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	[REDACTED]
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	[REDACTED]
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	[REDACTED]
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	[REDACTED]
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	[REDACTED]
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	[REDACTED]
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	[REDACTED]
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	[REDACTED]
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	[REDACTED]
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	[REDACTED]
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	[REDACTED]
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	[REDACTED]
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	[REDACTED]

Kryterium	Miejsce w dokumencie
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	██████████
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	██████████
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	██████████
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	██████████
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	██████████
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	██████████
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	██████████
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	██████████
9. Analiza wrażliwości zawiera:	I
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	██████████
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	██████████
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	██████████
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	-
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	██████████
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	██████████
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	██████████
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	██████████

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza wpływu na budżet	
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	[REDACTED]
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	[REDACTED]
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	[REDACTED]
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	[REDACTED]
3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	[REDACTED]
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	[REDACTED]
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	[REDACTED]
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	[REDACTED]
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	[REDACTED]
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	[REDACTED]
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	[REDACTED]
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	Dołączono do wniosku

Kryterium	Miejsce w dokumencie
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	██████████
3. Oszacowań, o których mowa w ust. 1. pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	██████████
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	██████████
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	██████████
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	██████████
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	██████████
6. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	██████████
Analiza racjonalizacyjna	
§ 7.1. Analiza racjonalizacyjna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte i art. 26 pkt 2 lit. j ustawy, zawiera:	
1) przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań;	██████████
2) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1;	██████████
3) wyszczególnienie wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1;	██████████
4) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami.	██████████
2. Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują tworzenie odrębnych grup limitowych dla refundowanych technologii, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	██████████
3. Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują kwalifikację refundowanych technologii do wspólnej grupy limitowej, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust 2 ustawy i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	██████████

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych;
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ART	techniki rozwoju wspomaganego medycznie (z ang. <i>Assisted Reproductive Technology</i>)
CER	Iloraz kosztów i efektów (z ang. <i>Cost-Effectiveness ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego;
COH	kontrolowana hiperstymulacja jajników (z ang. <i>Controlled Ovarian Hiperstimulation</i>)
DDD	Określona dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i>)
EG / OD	przekazanie (donacja) oocytów (z ang. <i>Egg / Oocyte Donation</i>)
ET	procedura transferu zarodka (z ang. <i>Embryo Transfer</i>)
FER	transfer mrożonych zarodków (z ang. <i>frozen embryo replacement</i>)
FOR	transfer zamrożonych oocytów (z ang. <i>frozen oocyte replacement</i>)
GnRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
GnRH-a	agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist</i>)
GnRH-ant	antagonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist</i>)
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>)
ICER	Inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness ratio</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna mikroniiniekcja plemnika (z ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)
IS	istotne statystycznie
IUI	inseminacja domaciczna (z ang. <i>intrauterine inseminations</i>)
IUI-D	inseminacja domaciczna z wykorzystaniem nasienia dawcy (z ang. <i>intrauterine inseminations using donor semen</i>)
IUI-H	inseminacja domaciczna z wykorzystaniem nasienia męża/partnera (z ang. <i>intrauterine inseminations using husband/partner's semen</i>)
IVF	zapłodnienie in vitro (z ang. <i>In Vitro Fertilization</i>)
IVM	dojrzewanie komórek jajowych poza organizmem (z ang. <i>in vitro maturation</i>)
LH	hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia;
nd.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NS	nieistotne statystycznie
OCP	doustna tabletką antykoncepcyjną (z ang. <i>Oral Conception Pill</i>)
PAnCfl	Protokół z antagonistą GnRH: cetoreliks (<i>flexible</i>)
PAnCfx	Protokół z antagonistą GnRH: cetoreliks (<i>fixed</i>)
PAnG	Protokół z antagonistą GnRH: [REDACTED] (<i>flexible</i>)
PdAg	Protokół długi z agonistą GnRH: [REDACTED]

PDG / PGS	diagnostyka preimplantacyjna (z ang. <i>preimplantation genetic diagnosis / preimplantation genetic screening</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PkAg	Protokół krótki z agonistą GnRH: ██████████
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów;
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
U	Jednostki międzynarodowe (z ang. <i>units</i>)

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności cetoreliksu (Cetrotide®) stosowanego w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (Merck Sp. z o.o.), w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu Cetrotide®.

1.2. Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Cetrotide® ze środków publicznych.

1.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cetrotide® (*ChPL Cetrotide® 2013*), wskazanie dla cetoreliksu brzmi „Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.”

1.2.2. Oceniana interwencja

Cetoreliks jest antagonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *Luteinising Hormone Releasing Hormone* – LHRH). LHRH wiąże się z receptorami błonowymi komórek przysadki mózgowej. Cetoreliks konkuruje z endogennym LHRH o wiązanie z tymi receptorami. W wyniku takiego sposobu działania lek kontroluje wydzielanie gonadotropin (LH i FSH).

Cetoreliks hamuje wydzielanie LH i FSH przez przysadkę mózgową w sposób zależny od dawki. Początek hamowania występuje natychmiast i utrzymuje się podczas kontynuowania leczenia, bez początkowego efektu stymulacji.

Cetoreliks opóźnia wyrzut LH u kobiet, a w konsekwencji owulację. U pacjentek poddanych stymulacji jajników czas działania cetoreliksu jest zależny od dawki. Oceniono, że po podaniu pojedynczej dawki 3 mg cetoreliksu działanie cetoreliksu utrzymywało się co najmniej przez 4 dni. Czwartego dnia supresja wynosiła około 70%. Powtarzane wstrzyknięcia cetoreliksu w dawce 0,25 mg co 24 godziny będą podtrzymywały działanie cetoreliksu.

Antagonistyczne działanie cetoreliksu było w pełni odwracalne po zakończeniu leczenia.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*).

Zastosowanie cetoreliksu jest tylko jednym z elementów procedury określanej jako kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH), mająca na celu umożliwienie pobrania zdalnych do zapłodnienia oocytów. Kontrolowana stymulacja owulacji polega na wyhamowaniu naturalnej cyklicznej aktywności przysadki i jajników oraz zastosowaniu egzogennych substancji celem wywołania jednoczesnego rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych. W ramach tej procedury stosuje się różne schematy farmakologiczne, określane mianem protokołów. Powszechnie stosowanymi metodami indukcji owulacji są tzw. protokoły krótki oraz długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. W analizie uwzględniono najczęściej stosowane protokoły COH, w oparciu o literaturę, wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów.

Agoniści oraz antagoniści GnRH mają za zadanie wyłumienie odpowiedzi przysadki mózgowej na gonadotropiny (desensybilizację) i zahamowanie tym samym możliwości wyzwolenia piku LH, będącego sygnałem do owulacji. Czas desensytyzacji przysadki będącej wynikiem działania agonistów GnRH jest zależny od rodzaju agonisty i kryteriów jej rozpoznania – na ogół mieści się w przedziale 7 do 14 dni (*Kuczyński 2005*).

Z kolei stosowane we wszystkich protokołach gonadotropiny (zarówno oczyszczana ludzka HMG pozyskiwana z moczu kobiet po menopauzie, jak i rekombinowane rFSH) mają za zadanie stymulację wzrostu pęcherzyków jajnikowych w sytuacji zablokowania endogennego uwalniania gonadotropin. Na zakończenie stymulacji, celem wywołania owulacji konieczne jest zastąpienie endogennego piku LH (który zablokowany jest dzięki desensytyzacji przysadki) bodźcem zewnętrznym, jakim jest wstrzyknięcie gonadotropiny (hCG). Optymalny moment podania hCG i tym samym wywołania owu-

lacji wyznaczany jest przez osiągnięcie odpowiedniego rozmiaru pęcherzyka wiodącego, tj. co najmniej 17 mm średnicy w ocenie ultrasonograficznej (*Copperman 2013*).

W analizie uwzględniono kilka możliwych schematów podania cetoreliksu w ramach protokołu COH: schemat *fixed*, gdzie lek ten wprowadzano ustalonego dnia cyklu, bez względu na wielkość pęcherzyka i schemat *flexible*, gdzie cetoreliks wprowadzano po zaobserwowaniu pęcherzyka określonej wielkości (schemat zależny od odpowiedzi jajników na stymulację). Ponadto cetoreliks może być podawany w pojedynczej (*single dose*) lub wielokrotnej (*multiple dose*) dawce – w badaniach najczęściej podawano wielokrotną dawkę.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dla cetoreliksu (*ChPL Cetrotide® 2013*) zaleca dawkowanie *fixed*, jednak w większości odnalezionych badań stosowano schemat *flexible*. W większości badań moment wprowadzenia cetoreliksu do terapii jest podobny w schemacie *fixed* i *flexible*, jednak w niektórych przypadkach podawanie dopasowane do odpowiedzi może prowadzić do mniejszego zużycia leków.

Jeśli chodzi o dawkę pojedynczą i wielokrotną, to w analizie uwzględniono jedynie stosowanie w postaci *multiple dose*. Wynika to z faktu, że preparat Cetrotide® 3 mg stosowany w dawkowaniu stałym nie jest przedmiotem wniosku, a dodatkowo w analizie klinicznej nie wykazano różnic między tymi rodzajami dawkowania (np. badanie *Ludwig 2002*).

[Redacted text block consisting of multiple lines of black bars]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.4. Efekty zdrowotne

Skuteczność protokołów COH teoretycznie powinna być oceniana w kontekście uzyskiwanych oocytów, ich liczby oraz zdolności do zapłodnienia. W badaniach klinicznych przedstawiano raczej średnie liczby oocytów na jedną pacjentkę oraz ewentualnie, w niektórych, odsetek pacjentek u których przerwano stosowanie leków w ramach protokołu. Podawano też dane na temat częstości zapłodnień, implantacji zarodka oraz uzyskanych ciąż. Ponieważ jednak wszystkie wymienione efekty kliniczne zależą od wielu czynników (skuteczność pozostałych leków protokołu, zastosowania innych leków,

procedury zapłodnienia *in vitro*, itd.), nie tylko od skuteczności samego cetoreliksu, zdecydowano, że zastosowanie cetoreliksu najlepiej traktować jako element metody ART i traktować je całościowo.

Z tego względu, jako główny punkt końcowy określający efekt zdrowotny w analizie został przyjęty odsetek ciąż (trwających oraz klinicznych) otrzymanych w wyniku przeprowadzenia procedury kontrolowanej stymulacji jajników poprzedzającej zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu.

Ocena efektów zdrowotnych w analizie została oparta na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa, wykonanych w ramach przeprowadzonej wcześniej analizy efektywności klinicznej (*Aestimo 2014b*).

We włączonych badaniach odnaleziono informację na temat odsetka ciąż ogółem, odsetka ciąż klinicznych oraz odsetka ciąż trwających. Odsetek ciąż ogółem został zdefiniowany jako ciąża potwierdzona testem ciążowym (*Hohmann 2003*), ze względu na niepewność wyników tego rodzaju testów niniejszy punkt końcowy nie został wzięty pod uwagę jako efekt zdrowotny. W sytuacjach kiedy w badaniu nie przedstawiono jaki rodzaj ciąż był analizowany, ale w metodyce badania podane zostały szczegółowe informacje na temat oceny wystąpienia ciąży z wykorzystaniem USG, przyjęto, że przedstawiony odsetek dotyczy ciąż klinicznych. W poniższej tabeli zestawiono definicje ciąży klinicznej oraz ciąży trwającej zawarte w badaniach klinicznych.

Tabela 1. Definicje punktów końcowych: ciążą kliniczną, ciążą trwającą.

Źródło	Ciąża kliniczna	Ciąża trwająca
Lee 2005	nie sprecyzowano	nd.
Ludwig 2002	bicie serca płodu w USG	bicie serca płodu potwierdzone w badaniu USG w 12. tygodniu ciąży.
Kolibianakis 2011	nd.	bicie serca płodu potwierdzone w badaniu USG w 12. tygodniu ciąży.
Escudero 2004	Obecność woreczka ciążowego z biciem serca	nd.
Olivennes 2000	bicie serca płodu w USG	ciąże trwające > 12 tygodni
Bodri 2006	Obecność przynajmniej jednego woreczka ciążowego wewnątrzmacicznego widoczna w USG (5 tyg. po transferze)	ciąże trwające > 12 tygodni potwierdzone w badaniu USG w 12. tygodniu ciąży
Depalo 2009	bicie serca płodu widoczne w USG	ciąże trwające > 12 tygodni oraz bicie serca płodu potwierdzone w badaniu USG w 12. tygodniu ciąży.
Fornaro 2007	pęcherzyk płodowy i bicie serca płodu widoczne w USG odpowiednio w 3. i 5. tyg. po zbiórce oocytów (po 2 tyg. od zbiórki oceniano stężenie β hCG w surowicy w celu potwierdzenia ciąży biochemicznej)	nd.

[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]	[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]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

¹ Dz.U. 2013 poz. 1074. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[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]

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]	[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]	[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 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]	[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]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									
41									
42									
43									
44									
45									
46									
47									
48									
49									
50									
51									
52									

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[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 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 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]	[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]

[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]	[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]

[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]	[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]

[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]	[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]

[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]	[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]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.4.1. Metodyka

1.4.1.1. Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leku Cetrotide® w rozważanym wskazaniu.

1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 27 września 2013 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Medline przez Pubmed. Ponadto wykonano przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzono zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń czasowych oraz dotyczących języka publikacji.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych raportów HTA dla cetoreliksu (Cetrotide).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
1	cetrotide OR cetorelix	585
2	cost	560 446
3	#1 AND #2	9
Data przeszukania: 27 wrzesień 2013		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 9 publikacji, które zostały podane analizie.

1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

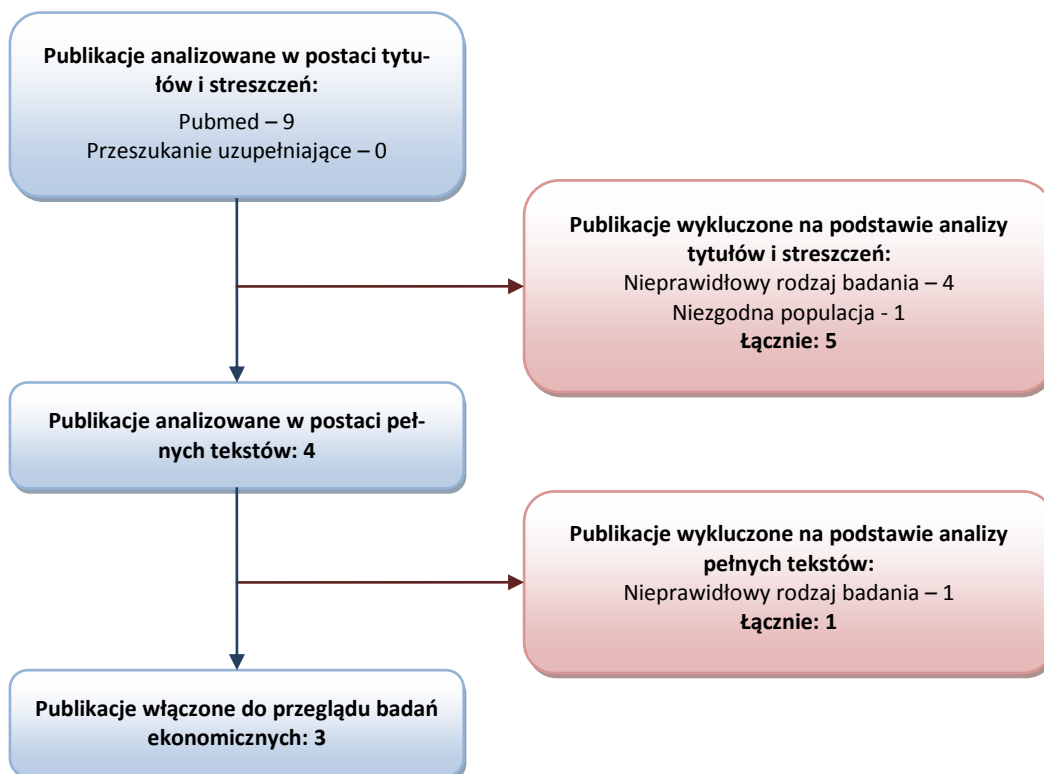
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania cetoreliksu w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobieranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, bez stosowania dodatkowych kryteriów włączenia lub wykluczania.

1.4.1.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Pubmed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 9 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Zidentyfikowano 3 prace, które były zgodne z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia. Pozostałe publikacje zostały wyłączone z analizy z powodu niezgodnego rodzaju badań lub populacji.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych.



[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 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]

[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 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 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]

[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]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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]

[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]	[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 Table Content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7. Dyskusja i wnioski końcowe

Od 2013 roku w Polsce funkcjonuje „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” (MZ 20/03/2013), który ma na celu umożliwienie korzystania z procedury zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, *in vitro fertilization*) niepłodnym parom. Zapłodnienie pozaustrojowe (IVF) jest jedną z technik wspomaganego rozrodu (ART, z ang. *assisted reproductive technology*), które definiowane są ogólnie jako techniki wymagające biotechnologicznej manipulacji zarówno komórką jajową, jak i plemnikiem.

W państwach członkowskich Unii Europejskiej procedury wspomaganego rozrodu (ART) są w różnym stopniu refundowane. Obecnie w Polsce w ramach Programu finansowane ze środków publicznych są elementy IVF dotyczące części klinicznej (badania laboratoryjne, badania dodatkowe) oraz biotechnologicznej (pobranie komórek jajowych, zapłodnienie pozaustrojowe, hodowla zarodków, transfer zarodków do macicy, przechowywanie zarodków). Nie jest jednak refundowana farmakologiczna stymulacja jajników (COH), poprzedzająca pobranie oocytów dla celów IVF, której wysokie koszty stanowią znaczącą część ceny całego procesu wspomaganego rozrodu. Objęcie refundacją takich leków jak cetoreliks znacznie zmniejszyłoby, więc koszt całej procedury, tym samym odciążając budżet przyszłych rodziców.

Z Programu mogą skorzystać pary z udokumentowaną bezwzględna niepłodnością, lub nieskutecznym leczeniem niepłodności trwającym przynajmniej 12 miesięcy (u kobiet ≥ 35 roku życia 6 miesięcy). W związku ze znacznym obniżaniem płodności wraz z wiekiem kobiet, z Programu mogą skorzystać jedynie pacjentki poniżej 40 roku życia. Według krajowych ekspertów przyjmuje się, że w Polsce około 15 tys. par może wymagać zastosowania procedury ART.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

II

2.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

2.1.1. Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Cetrotide® (cetoreliks) w ramach wykazu leków refundowanych A1.

2.1.2. Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej dla leku Cetrotide® (patrz: Rozdział 1.3.5.1.). Dodatkowo, w opracowaniu uwzględniono dane na temat stosowania kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach leczenia niepłodności w Polsce, pochodzące z badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych (*Aestimo 2013*).

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się przewidywanymi udziałami protokołów COH z zastosowaniem preparatu Cetrotide®. Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

[Redacted content]

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

2.1.7. Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 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 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 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 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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 Table Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

2.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.10. Analiza kosztów

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

2.1.11. Wyniki analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.11.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

[Redacted text block]

2.1.11.2. Wariant podstawowy

2.1.11.2.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

[Redacted Text Content]

[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]

2.1.11.2.2. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

[Redacted content]

[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]
[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]				

2.1.11.3. *Wariant minimalny*

2.1.11.3.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

[Redacted Text Content]

[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]
[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 line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

2.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

[Redacted text block]

2.3. Aspekty etyczne i społeczne

[Redacted text block]

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Cetrotide® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

2.4. Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Analiza racjonalizacyjna

Rozdział

III

3.1. Analiza racjonalizacyjna

3.1.1. Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Cetrotide® (cetoreliks) w ramach wykazu leków refundowanych A1.

3.1.2. Metodyka

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Cetrotide® w ramach wykazu leków refundowanych A1. [REDACTED]

W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (MZ 02/04/2012).

3.1.3. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wydatków BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z finansowaniem refundacji produktu leczniczego Cetrotide® (cetoreliks) w ramach wykazu leków refundowanych A1 w populacji pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu (scenariusz nowy), w porównaniu z sytuacją braku refundacji produktu leczniczego Cetrotide® (scenariusz aktualny).

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4. Piśmiennictwo

- Aestimo 2013** Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R. Leczenie niepłodności w Polsce. Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych. Kraków 2013.
- Aestimo 2014a** Kaczor P, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, Niewiara Ł, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. Cetrotide® (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2014.
- Aestimo 2014b** Kaczor P, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, Niewiara Ł, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. Cetrotide® (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Analiza efektywności klinicznej. Aestimo, Kraków 2014.
- Allegra 2007** Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, Volpes A. GnRH antagonist-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2007;22(1):101–108.
- Andersen 2004** Andersen AN, Gianaroli L, Nygren KG, European IVF-monitoring programme, European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2004;19(3):490–503. doi:10.1093/humrep/deh129.
- Andersen 2005** Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG, European IVF-monitoring programme (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1158–1176. doi:10.1093/humrep/deh755.
- Andersen 2006** Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1680–1697. doi:10.1093/humrep/del075.
- Andersen 2007** Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1513–1525. doi:10.1093/humrep/dem053.
- Andersen 2008** Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG, European IVF-monitoring (EIM) Consortium, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2008;23(4):756–771. doi:10.1093/humrep/den014.

- Andersen 2009** Andersen AN, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG, European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod. 2009;24(6):1267–1287. doi:10.1093/humrep/dep035.
- AOTM 142/2013** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp. -strzyk., kod EAN: 5909990082315 we wskazaniu: rozród wspomagany. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM - OT-4350-13/2013. Warszawa 2013.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bodri 2006** Bodri D, Venaev V, Guillen JJ, Vidal R, Figueras F, Coll O. Comparison between a GnRH antagonist and a GnRH agonist flare-up protocol in oocyte donors: a randomized clinical trial. Human Reproduction. 2006;21(9):2246-2251.
- ChPL Cetrotide® 2013** Cetrotide® - EMEA/H/C/000233-N/0043. Cetrotide. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 28 sierpnia 2013 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000233/human_med_000695.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ChPL Gonapeptyl Daily** Gonapeptyl Daily, 0,1 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka produktu leczniczego.
- ChPL Orgalutran 2013** Orgalutran. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 11 marca 2013 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000274/human_med_000960.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Craig 2009** Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. The Journal of allergy and clinical immunology 2009; 124:801-808.
- De Mouzon 2010** De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A, European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2010;25(8):1851–1862. doi:10.1093/humrep/deq124.

- De Mouzon 2012** De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Andersen AN, European IVF-Monitoring (EIM), Consortium for the European Society on Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2012;27(4):954–966. doi:10.1093/humrep/des023.
- Depalo 2009** Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, Trerotoli P, Masciandaro P, Selvaggi L. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for invitro fertilisation and embryo transfer. Gynecological Endocrinology. 2009; 25(5):328-334.
- Escudero 2004** Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Comparision of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. Fertil Steril. 2004;81:562-6.
- Fornaro 2007** Fornaro F, Cobellis L, Mele D, Tassou A, Badolati B, Sorrentino S, De Lucia D, Colacurci N. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist/recombinant follicle-stimulating hormone versus gonadotropin-releasing hormone antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone on follicular fluid levels of adhesion molecules during in vitro fertilization. Fertility and Sterility. 2007;87(1):39-47.
- Hohmann 2003** Hohmann FP, Macklon NS and Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:166–173.
- Ibrahim 2011** Ibrahim ZM, Youssef HYM, Elbially MM, Farrag MM. Micro-dose flare-up gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist vs. *flexible* gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol in patient with poor ovarian reserve. Middle East Fertility Society Journal. 2011;16(4):272–277.
- Kim 2009** Kim CH, Jeon GH, Cheon YP, Jeon I, Kim SH, et al. Comparision of GnRH antagonist protocol with Or without oral contraceptive pill pretreatment and GnRH agonist low-dose long protocol in low responders undergoing IVF/intracytoplasmic sperm injection. Fertility and Sterility. 2009;92(5):1758-60.
- Kolibianakis 2011** Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, Papanikolaou E, Tarlatzis BC. Fixed versus *flexible* gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2011;95(2):558-562.
- Komunikat DGL 19/12/2013** Komunikat DGL z dnia 19 grudnia 2013. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opa-kowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywienio-wego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2013 r. Załącznik: „Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-wrzesień 2013)”
- Kuczyński 2005** Kuczyński W. Kontrolowalna hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny. Ginekologia Praktyczna 2005; 84, 4: 73-77

- Kurzawa 2008** Kurzawa R, Ciepliela P, Baczkowski T, Safranow PB. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25:365-374.
- Kurzawa 2010a** Kurzawa R. European IVF Monitoring (EIM) Year: 2010. Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. 2010
- Kurzawa 2010b** Kurzawa R., Kaniewska D., Bączkowski T. Infertility from clinical and social perspective. *Przew Lek* 2010; 2: 149-152
- Kurzawa 2011** Kurzawa R. European IVF Monitoring (EIM) Year: 2011. Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. 2011
- Lee 2005** Lee TH, Wu MY, Chen HF, Chen MJ, Ho HN, Yang YS. Ovarian response and follicular development for single-dose and multiple-dose protocols for gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1700-1707.
- Loutradis 2004** Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, Milingos S, Antsaklis A and Michalas S. A modified gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. *Fertil Steril.* 2004;82:1446–1448.
- Ludwig 2002** Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002;17:2842-2845.
- Łepcka-Klusek 2012** Łepcka-Klusek C. Pilewska-Kozak A. B. Jakiel G. Niepłodność w świetle definicji choroby podanej przez WHO. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2012 18(47):2
- Maldonado 2013** Maldonado LGL, Franco JG Jr, Setti AS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Cost-effectiveness comparison between pituitary down-regulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist short regimen on alternate days and an antagonist protocol for assisted fertilization treatments. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1615–1622.
- Mansour 2003** Mansour R, Aboulghar M, Serour GI, Al-Inany HG, Fahmy I, Amin Y. The use of clomiphene citrate/human menopausal gonadotrophins in conjunction with GnRH antagonist in an IVF/ICSI program is not a cost effective protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(1):48–52.
- Milewski 2013** Milewski R, Milewska AJ, Czerniecki J, Leśniewska M, Wołczyński S. Analiza profilu demograficznego pacjentów leczonych z powodu niepłodności metodami rozrodu wspomaganego w latach 2005-2010. *Ginekol Pol* 2013; 84(07):609-614
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 20/03/2013** Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016. Warszawa 20 marca 2013 r.
Dostępne online po adresem:
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_leczenienieplodnosci_20032013.pdf
- MZ 2014** Komunikat na stronach Ministerstwa Zdrowia. Program in vitro – 701 ciąż potwierdzonych klinicznie.
Dostępne online pod adresem:
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=033121>
Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014 r.
- MZ 23/12/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r
- MZ 26/08/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.
- Nygren 2002** Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2002;17(12):3260–3274.
- Olivennes 2000** Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). Fertility and sterility. 2000;73:314-320.
- Pabuccu 2007** Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril. 2007;88(4):832-839.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Wilcox 2005** Wilcox J, Potter D, Moore M, Ferrande L, Kelly E. Prospective, randomized trial comparing cetorelix acetate and ganirelix acetate in a programmed, flexible protocol for premature luteinizing hormone surge prevention in assisted reproductive technologies. Fertility and sterility. 2005;84:108-117.
- Ye 2009** Ye H, Huang G, Zeng P, Pei L. IVF/ICSI outcomes between cycles with luteal estradiol (E2) pre-treatment before GnRH antagonist protocol and standard long GnRH agonist protocol: a prospective and randomized study. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2009;2(3):105–11.

Załączniki

Rozdział

IV

[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 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 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]	[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]

[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]	[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]	[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]	[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]



	1	2	3	4	5	6	7	8	9
██████████		████	████	████	████	████		████	████
██████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
██████████	████	████							
██████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
██████████		████	████	████	████		████		████
██████████				████					
██████████				████	████				
██████████									
██████████									
██████████		████	████	████	████		████		████
██████████		████		████	████				
██████████				████					
██████████									
██████████									
██████████		████	████	████	████		████		████
██████████			████	████					
██████████			████	████					
██████████			████	████					
██████████			████	████					
██████████			████	████					
██████████			████	████					
██████████			████	████					
██████████			████	████					
██████████				████					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]