



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Luteina (Luteina[®], Luteina 50[®]; progesteron)
w leczeniu poronień nawykowych
i zagrażających oraz zaburzeń cyklu
miesiączkowego (N92.6 według ICD10)**

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0250

Warszawa, kwiecień 2012 r.

W przygotowaniu raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wzięli udział:

[Redacted names]

Osoby przygotowujące Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nie zadeklarowały konfliktu interesów. Następujące osoby zostały poproszone o stanowisko eksperckie:

[Redacted names]

Żaden z ekspertów nie przesłał stanowiska.

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.).

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

AE – analiza ekonomiczna

AK – analiza kliniczna

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

BIA – analiza wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*)

BNO – bliżej nie określone

BORP – Biuro Obsługi Rady Przejrzystości

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

CMA – analiza minimalizacji kosztów

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

DDD – zdefiniowana dzienna dawka (ang. *defined daily dose*)

DGL – Departament Gospodarki Lekami

DYD – dydrogesteron

EBM – medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. *evidence based medicine*)

FSH – folitropina

HMB – obwite miesiączki (ang. *heavy menstrual bleeding*)

HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*)

HTA – Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)

HTZ – hormonalna terapia zastępcza

LIN – linestrenol

MED – medroksyprogesteron

mg – miligram

MZ – Minister Zdrowia

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

NNH – liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji (ang. *number needed to harm*)

NNT – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji (ang. *number needed to treat*)

NOM – nomegestrol

NOR – noretysteron

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

OUN – Ośrodkowy układ nerwowy

p – poziom istotności statystycznej

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

PRO – progesterone

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RCT – randomizowane badania kontrolne (ang. *randomized controlled trial*)

RK – Rada Konsultacyjna

RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SWOT – technika analityczna według, której aspekty problemu decyzyjnego segregowane są na cztery kategorie: mocne strony (*Strengths*), słabe strony (*Weaknesses*), szanse (*Opportunities*), zagrożenia (*Threats*).

tabl. – tabletki

s.l. – podjęzykowo

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

WMD – średnia ważona różnica (ang. *Weighted Mean Difference*)

v. – dopochwowo

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	9
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	11
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	12
2.3.1.	Interwencje	12
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	16
2.3.2.	Komparatory	17
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	17
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	17
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	18
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	19
3.	Opinie ekspertów	20
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	21
4.1.	Rekomendacje kliniczne	22
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	24
5.	Finansowanie ze środków publicznych	25
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	27
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	28
6.1.	Analiza kliniczna	28
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	28
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	38
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	40
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	40
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	40

6.1.3.1.1.	Inne odnalezione informacje.....	44
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	46
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	46
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	47
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	47
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	47
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	49
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	50
6.2.3.1.	Informacje z raportu	50
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	53
6.3.1.	Metodologia oceny	54
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	56
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	58
6.3.3.1.	Informacje z raportu	58
6.3.3.2.	Informacje z innych źródeł	59
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	59
7.	Podsumowanie.....	61
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	61
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	61
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	62
8.	Spis tabel.....	66
9.	Piśmiennictwo	68
10.	Załączniki	71

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	09-09-02; MZ-PLE-460-8365-61/GB/09 modyfikacje zlecenia: 09-10-22; MZ-PLE-460-8365-93/GB/09 10-05-06; MZ-PLE-460-8365-255/GB/10
Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)	nie dotyczy
Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)	produkt leczniczy Luteina (progesteron) we wskazaniach: poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD 10); według zapisów pisma znak MZ-PLE-460-8365-255/GB/10 z dnia 10-05-04.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na recept

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Luteina (progesteron)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesięczkowego (N92.6 wg ICD 10)

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa produktu	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	KD	WLR	Podmiot odpowiedzialny
Progesteron	Luteina [®]	tabletki dopochwowe	50 mg	30 tabl.	Rp	tak	Adamed Sp. z o.o.
	Luteina 50 [®]	tabletki podjęzykowe	50 mg	30 tabl.	Rp	tak	Adamed Sp. z o.o.

KD – kategoria dostępności, WLR – wykaz leków refundowanych.

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Substancja czynna	Nazwa produktu	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	KD	WLR	Podmiot odpowiedzialny
Dydrogesteron	Duphaston [®]	tabletki powlekane	10 mg	20 tabl.	Rp	nie	Abbott Healthcare Products B.V.
Lynestrenol	Orgametril [®]	tabletki	5 mg	30 tabl.	Rp	tak	N.V. Organon
Medroksyprogesteron	Provera [®]	tabletki	5 mg	30 tabl.	Rp	tak	Pfizer Europe MA EEIG
			10 mg		Rp	tak	
Nomegestrol	Lutenyl [®]	tabletki	5 mg	10 tabl.	Rp	nie	Laboratoire Theramex/ Theramex S.p.A./
Noretysteron	Primolut-Nor [®]	tabletki	5 mg	20 tabl.	Rp	nie	Bayer Pharma AG/ Bayer Schering Pharma AG

KD – kategoria dostępności, WLR – wykaz leków refundowanych.

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (Stan na dzień 10.04.2012 r.)

Obecnie na Terytorium Polski zarejestrowany jest produkt leczniczy Lutinus[®] (progesteron, tabletki dopochwowe, 21 tabl.×100 mg) jednak w związku z brakiem ChPL nie było możliwe zweryfikowanie czy produkt ten zarejestrowany jest w przedmiotowych wskazaniach.

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ), dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz stanowiska Rady w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – Luteina (progesteron). Początkowo MZ zleciło przygotowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w odniesieniu do wszystkich zarejestrowanych wskazań. W toku korespondencji Ministerstwo ograniczyło zakres wskazań podlegających ocenie do: poronień nawykowych, zagrażających i zaburzeń cyklu miesięczkowego (N92.6 wg ICD 10).

Podstawa prawna to art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.).

Szczegóły postępowania administracyjnego opisano w punkcie 2.3.1.5 niniejszego raportu.

Źródło: Załącznik AW-1

2.1. Problem zdrowotny

Poronienia nawykowe

Kod ICD10: O03 (Poronienia samoistne), O05 (Inne poronienia), O06 (Poronienia, nie określone), O26.2 (Opieka położnicza w przypadku poronień nawykowych), O26.2 (Opieka położnicza w przypadku poronień nawykowych), N96 (kobieta roniąca nawykowo).

Poronieniami nawykowymi określa się występowanie kolejno 3 lub większej liczby poronień. Poronienia definiuje się jako utratę ciąży przed 20 tygodniem ciąży. Poronienia nawykowe można podzielić na pierwotne poronienia nawykowe (straty ciąży występują przed 20 tygodniem ciąży) oraz wtórne poronienia nawykowe (straty ciąży występują powyżej 20. tygodnia ciąży). Poronienia samoistne mają miejsce w około 15% ciąży, natomiast poronienia nawykowe to 1-2% powyższej populacji. Wdrożenie kompletnej diagnostyki pozwala na określenie przyczyny poronień w około 70% przypadków. Wyniki diagnostyki warunkują rodzaj wdrażanego leczenia: Kompletna diagnostyka i leczenie z niej wynikające obejmują:

- diagnostyka: badania genetyczne (nieprawidłowości strukturalne chromosomów); leczenie: konsultacja genetyczna, dawstwo gamet;
- diagnostyka: endokrynologiczne (niewydolność fazy lutealnej, niedoczynność tarczycy, insulinooporność, podwyższone stężenie FSH w 3. dniu cyklu); leczenie: **progesteron**, lewothyroksyna, bromokryptyna, kabergolina, metformina;
- diagnostyka: anatomiczne (wrodzone wady macicy, nabyte nieprawidłowości macicy) leczenie: wycięcie przegrody macicy, wycięcie mięśniaków macicy, usunięcie zrostów;
- diagnostyka: immunologiczne (przyczyny autoimmunologiczne, zaburzenia alloimmunologiczne); leczenie: aspiryna, heparyna + aspiryna, dożylna immunoglobulina;
- diagnostyka: mikrobiologiczne; leczenie: antybiotyki;
- diagnostyka: badania w kierunku trombofilii; leczenie: heparyna, kwas foliowy;
- diagnostyka: przyczyny jatrogenne (psychologia, wpływ stylu życia); leczenie: zmiana stylu życia.

Poronienia zagrażające

Kod ICD10: O20.0 (Poronienie zagrażające)

Kod O20.0 według opisu klasyfikacji dostępnej na stronach WHO

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/O20.0> ostatni dostęp 13.04.2012r.) obejmuje wskazanie: krwotok spowodowany zagrażającym poronieniem.

Poronienie zagrażające manifestuje się krwawieniem z pochwy z bólem brzucha lub bez bólu brzucha, gdy szyjka macicy jest zamknięta, a płód jest żywy i znajduje się wewnątrz macicy. Kobiety, u których utrzymano ciążę po wystąpieniu poronienia zagrażającego posiadają zwiększone ryzyko krwotoku przedporodowego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, przedterminowego porodu oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu.

Rozpoczęcie leczenia poronienia zagrażającego powinno być poprzedzone badaniem ultrasonograficznym prawidłowo rozwijającego się zarodka lub płodu. Kluczową rolę odgrywa oszczędzający tryb życia co najmniej do czasu ustąpienia krwawienia lub plamienia z macicy, bólu podbrzusza lub w okolicy krzyżowej. Ważną rolę odgrywa również precyzyjny wywiad dotyczący potencjalnych przyczyn zagrożenia poronieniem i ich eliminacji (np. ciężka praca fizyczna, używki itp.). Aby opanować objawy poronienia zagrażającego zaleca się stosowanie leków uspokajających lub przeciwbólowych. **Jedynie leczenie pochodnymi progesteronu lub lekami rozkurczającymi mięsień macicy posiada potencjalne uzasadnienie patofizjologiczne aczkolwiek brak jest dowodów medycznych na skuteczność takiego leczenia.** Nie ma dowodów na szkodliwość stosowanych w dawkach terapeutycznych progestagenów dla zarodka/płodu. **W sytuacji ciąży zagrożonej poronieniem, gdzie podejrzewa się niedomogę lutealną, można rozważyć zastosowanie naturalnego progesteronu lub jego pochodnych przynajmniej do 12 tygodnia ciąży.** Nie zaleca się podawania preparatów mineralno-witaminowych oraz leków przeciwkrwotocznych wobec braku udowodnionego działania. Pojedyncze prace sugerują związek między obniżeniem stężenia cynku a poronieniami. Wobec wysoce prawdopodobnej roli stresu w etiopatogenezie poronienia należy dążyć do jego minimalizacji poprzez oddziaływania psychologiczne oraz rzetelne informowanie pacjentki o jej sytuacji klinicznej i rokowaniu.⁷

Zaburzenia miesiączkowania

Kod ICD10: N92.6 (nieregularne miesiączki, nie określone)

Kod N92.6 według opisu klasyfikacji dostępnej na stronach WHO

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/N92.6> ostatni dostęp 13.04.2012r.) obejmuje następujące wskazania:

- nieregularne krwawienie BNO (BNO – bliżej nie określone);
- nieregularne miesiączki BNO.

Kod N92.6 nie obejmuje natomiast następujących wskazań:

- nieregularne miesiączki z przedłużonymi przerwami międzymiesiączkowymi lub skąpym krwawieniem (N91.3-N91.5);
- nieregularne miesiączki ze skróconymi przerwami międzymiesiączkowymi lub nadmiernym krwawieniem (N92.1).

Szacuje się, że około 20% skierowań od lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do specjalisty ginekologa związanych jest z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy.

Do metod leczenia nieprawidłowych krwawień z pochwy zalicza się:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- leki przeciw fibrynolityczne;
- danazol;
- **progestyny**;
- leki stosowane w antykoncepcji;
- antagonistów gonadoliberyny;
- zabiegi operacyjne.^{AW-12}

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Poronienia

Niewyjaśnione przyczyny poronień nawykowych często rodzą poczucie winy, złości i depresji. Poczucie winy i smutku, wynikające z wcześniejszych poronień, może być równie intensywne, jak w sytuacji zgonów wewnątrzmacicznych czy śmierci osób dorosłych. Uczucie bezsilności może towarzyszyć przez długi okres po poronieniu. Uczestnictwo w grupach wsparcia oraz konsultacje psychologiczne mogą okazać się przydatne.

Wobec powyższego do skutków następstw choroby należy zaliczyć: przewlekłe cierpienie, obniżenie jakości życia, poronienie można rozpatrywać w kategoriach przedwczesnego zgonu (dotyczy płodu).

Źródło: Bieber 2006 (Kutteh WH, Stephenson MD, Poronienia nawykowe. Rozdział 55, str. 829- 834. Podręcznik Ginekologia kliniczna. Elsevier Urban&Partner).

Zaburzenia miesiączkowania

Szacuje się, że około 11% histerektomii przeprowadzanych w Stanach Zjednoczonych spowodowanych jest z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy. Nieprawidłowe krwawienia z macicy mogą mieć znaczenie ekonomiczne (niezdolność do pracy w związku z tą dolegliwością wycenia się na 1700\$ rocznie dla każdej kobiety).

Wobec powyższego do skutków następstw choroby należy zaliczyć:

- przewlekłe cierpienie,
- obniżenie jakości życia,
- straty ekonomiczne.

Źródło: Bieber 2006 (Randall B. Barnes, Nieprawidłowe krwawienia z macicy. Rozdział 8, str. 97 - 104. Podręcznik Ginekologia kliniczna. Elsevier Urban&Partner).

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Progesteron w produkcie Luteina jest syntetycznie otrzymanym naturalnym hormonem ciała żółtego jajnika. W warunkach fizjologicznych progesteron jest wytwarzany w luteinizowanych komórkach ziarnistych ciała żółtego jajnika, w zespole kosmków łożyska od ok. 14-18 tygodnia ciąży, w warstwie pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Ciało żółte jajnika wytwarza progesteron w drugiej fazie cyklu płciowego w ilościach wzrastających od ok. 5 do 55 mg na dobę w 20-22 dniu cyklu i zmniejszających się do 27 dnia cyklu. Wydzielanie progesteronu przez ciało żółte odbywa się pulsacyjnie.

W organizmie kobiety progesteron działa poprzez specyficzne receptory zlokalizowane m.in. w macicy, gruczołach sutkowych, OUN i przysadce mózgowej. Ludzki receptor dla progesteronu występuje jako dwie izoformy: PR-A i PR-B (PR – progesteron). Receptor PR-A może pełnić rolę zarówno inhibitora, jak i aktywatora transkrypcji, tym samym umożliwia różne działania tkankowe. Najważniejsze efekty oddziaływania progesteronu na narząd rodny to: umożliwienie owulacji, poprzez nasilenie proteolizy ściany pęcherzyka Graafa; sekrecyjna przemiana endometrium umożliwiająca implantację zapłodnionego jaja; hamowanie nadmiernego rozrostu endometrium pod wpływem działania estrogenów; cykliczne zmiany w nabłonku jajowodów, szyjki macicy i pochwy. Progesteron działa synergistycznie z estrogenami na gruczoł sutkowy, pobudzając wzrost pęcherzyków gruczołowych i nabłonka przewodów oraz uczestnicząc w ekspresji receptorów niezbędnych do laktacji. Jest hormonem niezbędnym do utrzymania ciąży przez cały okres jej trwania: hamuje odpowiedź immunologiczną matki na antygeny płodu, jest substratem do wytwarzania gliko- i mineralokortykoidów płodu, hamuje samoistną czynność skurczową ciężarnej macicy oraz jest konieczny do uruchomienia mechanizmów inicjujących poród. Inne metaboliczne efekty oddziaływania progesteronu to: podwyższenie temperatury ciała, stymulacja oddychania, zmniejszenie stężenia aminokwasów w osoczu, normalizacja stężenia glukozy w osoczu, zwiększenie wydalania wapnia i fosforu, działanie przeciwoandrogenne polegające na hamowaniu aktywności 5 α -reduktazy, przekształcającej testosteron w dihydrotestosteron i receptorów androgenów, działanie diuretyczne poprzez blokowanie działania aldosteronu w cewce dalszej nefronu.

Prekursorem progesteronu jest cholesterol syntetyzowany z acetylokoenzymu A oraz pochodzący z lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). W błonie wewnętrznej mitochondriów cholesterol pod wpływem lutropiny ulega konwersji do pregnenolonu, który jest bezpośrednim prekursorem progesteronu.

Metabolizm progesteronu podjęzykowego odbywa się głównie w wątrobie (ok. 90% podlega efektowi pierwszego przejścia). Natomiast progesteron podawany dopochwowo wnika bezpośrednio do naczyń krwionośnych omijając metabolizm wątrobowy.

Źródło: ChPL (AW-16, AW-17)

Aktualnie produkty lecznicze Luteina[®] i Luteina 50[®] znajdują się na wykazie leków refundowanych (stan na dzień 11.04.2012 r.) z odpłatnością ryczałtową (grupa limitowa: 65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo) do stosowania we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Celem stosowania produktu leczniczego Luteina w przedmiotowych wskazaniach jest:

- zapobieganie występowaniu poronień u pacjentek z poronieniami nawykowymi lub poronieniami zagrażającymi, co może być uznane za wpływ na umieralność lub śmiertelność,
- uregulowanie miesiączek u kobiet z nieregularnymi miesiączkami, co wpływa na chorobowość w rozważanym wskazaniu.

Wobec powyższego do skutków stosowania przedmiotowej technologii lekowej należy zaliczyć poprawę jakości życia oraz wpływ na redukcję występowania poronień.

Źródło: Bieber 2006 (Randall B. Barnes, Nieprawidłowe krwawienia z macicy. Rozdział 8, str. 97 - 104. Podręcznik Ginekologia kliniczna. Elsevier Urban&Partner).

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Tabela 1. Informacje o produktach alternatywnych stosowanych w analizowanych wskazaniach.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Refundacja w Polsce – poziom odpłatności
Dydrogesteron	Duphaston [®]	HTZ, niedobory progesteronu, tj.: leczenie bolesnego miesiączkowania, endometriozy, wtórnego zaniku miesiączki, nieregularnych cykli miesiączkowych , nieprawidłowych krwawień z macicy, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, poronień zagrażających i nawykowych związanych z ustalonym niedoborem progesteronu , bezpłodności związanej z niewydolnością ciała żółtego.	brak
Lynestrenol	Orgametril [®]	częste krwawienie , obfite krwawienie miesiączkowe i krwotok maciczny, wybrane przypadki pierwotnego i wtórnego braku i skąpego krwawienia miesiączkowego, endometrioza, wybrane przypadki nowotworu błony śluzowej trzonu macicy, łagodne choroby piersi, zahamowanie krwawienia miesiączkowego, owulacji, bolesne owulacje, bolesne miesiączkowanie, opóźnienie terminu krwawienia miesiączkowego , leczenie uzupełniające do estrogenoterapii w okresie około i pomenopauzalnym, aby zapobiec rozrostowi błony śluzowej macicy.	30% (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach)
Medroksyprogesteron	Provera [®]	wtórny brak miesiączki, czynnościowe (bezowulacyjne) krwawienia z macicy spowodowane zaburzeniem równowagi hormonalnej , endometrioza łagodna do umiarkowanej, przeciwdziałanie rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny.	30% (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach)
Nomegestrol	Lutenyl [®]	zaburzenia miesiączkowania związane ze zmniejszonym wydzielaniem lub brakiem wydzielania progesteronu, tj.: zaburzenia miesiączkowania : skąpe lub rzadkie miesiączkowanie, nadmiernie częste miesiączkowanie, brak miesiączkowania; czynnościowe krwawienia z narządów płciowych: krwotoki maciczne, krwotoki miesiączkowe, również krwawienia związane z włókniakami; objawy poprzedzające lub związane z menstruacją: bolesne miesiączkowanie samoistne, zespół przedmiesiączkowy, okresowe bóle sutków; z estrogenami w HTZ.	brak
Noretysteron	Primolut-Nor [®]	krwawienia na tle zaburzeń czynnościowych , endometrioza.	brak

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (stan na dzień 13.04.2012 r.);

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poronienia samoistne występują w około 15% ciąż zdiagnozowanych klinicznie, przy czym poronienia nawykowe dotyczą 1-2% powyższej populacji. Badania kliniczne określające występowanie poronień wskazują, że ryzyko poronienia u kobiet w wieku 20-30 lat wynosi około 25%, natomiast u kobiet powyżej 40 roku życia ryzyko poronienia jest dwukrotnie wyższe. Po dwóch stratach ciąż ryzyko kolejnego poronienia wynosi około 25%, natomiast po czterech poronieniach ryzyko podwaja się.⁵⁶

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tabela 3. Informacje o produktach Luteina.

Produkt leczniczy	Luteina [®]	Luteina 50 [®]
Postać i droga podania	tabletki dopochwowe	tabletki podjęzykowe
Substancja czynna	progesteron	
Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	G 03DA 04: progestageny, pochodne pregnenu	
Zarejestrowana dawka	50 mg	
Dawkowanie	Dawkowanie progesteronu powinno być każdorazowo ustalone indywidualnie w zależności od wskazań oraz odpowiedzi na leczenie.	
	<p>25-50 mg 2 x/dobę v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w drugiej fazie cyklu miesięczkowego (naturalnego lub odtworzonego) przez 10-12 dni w: zaburzeniach cyklu miesięczkowego, bolesnym miesięczkowaniu i zespole napięcia przedmiesiączkowego przez 3-6 kolejne cykle oraz niewydolności fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego do wystąpienia menopauzy. - w HTZ w skojarzeniu z estrogenami od 15 do 25 dnia cyklu w terapii sekwencyjnej lub codziennie w terapii ciągłej. <p>50 mg 2 x/dobę v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w próbie progesteronowej we wtórnym braku miesiączki przez 5-7 dni. Krwawienie powinno wystąpić w ciągu 7-10 dni od zaprzestania podawania 	<p>50 mg 3-4x/dobę s l.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w zaburzeniach miesięczkowania i zespole napięcia przedmiesiączkowego przez 3-6 kolejne cykle. - w zapobieganiu rozrostowi endometrium (w HTZ) w skojarzeniu z estrogenami przez ostatnie 12-14 dni cyklu w schemacie ciągłym sekwencyjnym lub codziennie w schemacie ciągłym złożonym. Dawka progesteronu powinna być uzależniona od dawki estrogenów, tak aby zapewnić ochronę endometrium przed proliferacyjnym działaniem estrogenów. - w próbie progesteronowej we wtórnym braku miesiączki. Krwawienie powinno wystąpić w ciągu 7-10 dni od zaprzestania leczenia. - w leczeniu czynnościowych krwawień z dróg rodnych od 15 do 25 dnia cyklu przez

	<p>progesteronu.</p> <p>- w leczeniu czynnościowych krwawień z dróg rodnych przez 5-7 dni. Leczenie kontynuuje się od 15 do 25 dnia cyklu przez kolejne 2-3 miesiące.</p> <p>50-100 mg 2x/dobę v.:</p> <p>- w endometriozie w terapii ciągłej przez okres 6 miesięcy.</p> <p>- w poronieniach nawykowych i zagrażających, cyklach bezowulacyjnych i indukowanych. W przypadku poronień nawykowych leczenie należy rozpocząć w cyklu, w którym planowane jest zajście w ciążę i kontynuować nieprzerwalnie do 18-20 tygodnia ciąży.</p> <p>150-200 mg 2x/dobę v.:</p> <p>- w programach zapłodnienia <i>in vitro</i>. Leczenie kontynuuje się do 77 dnia po transferze zarodka. Zakończenie terapii powinno następować przez stopniowe zmniejszenie podawanej dawki leku.</p>	<p>kolejne 2-3 miesiące.</p> <p>100 mg 3-4x/dobę s.l.:</p> <p>- w poronieniach nawykowych i zagrażających, cyklach bezowulacyjnych i indukowanych. W przypadku poronień nawykowych suplementację progesteronu należy rozpocząć w cyklu, w którym planowane jest zajście w ciążę, a nawet wcześniej. Należy ją kontynuować nieprzerwalnie do ok. 18-20 tygodnia ciąży.</p> <p>100-150 mg 3-4x/dobę s.l.:</p> <p>- w programach zapłodnienia <i>in vitro</i>.</p> <p>Leku nie stosuje się u dzieci.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych, <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory piersi. • Okres karmienia piersią. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych, • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, • Żółtaczka cholestatyczna, • Zespół Rotor'a i zespół Dubin-Johnson'a, • Nowotwory narządu rodnego, • Przebyty lub aktualny epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna), • Czynne lub ostatnio przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego), • Poronienia oraz obecność resztek po poronieniu w jamie macicy.
<p>Interakcje z innymi lekami</p>	<p>Nie stwierdzono mających znaczenie kliniczne interakcji progesteronu z innymi lekami. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że leki zmniejszające aktywność cytochromu P-450 (np. ketokonazol), mogą spowalniać metabolizm progesteronu. Kliniczne znaczenie tego oddziaływania nie jest znane.</p> <p>Stosowanie dużych dawek progesteronu może przemijająco spowodować zwiększenie wydalania z organizmu sodu i chlorków.</p>	<p>Metabolizm progesteronu może zostać przyspieszony poprzez skojarzone podawanie substancji indukujących enzymy cytochromu P-450, tj.: leki przeciwzapalne, leki przeciwbakteryjne, leki przeciwwirusowe, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwważenne, leki przeciwciepłota, leki przeciwbólowe, leki przeciwnowotworowe, leki przeciwnowotworowe, leki przeciwnowotworowe, leki przeciwnowotworowe. Stosowanie progesteronu może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu.</p>
<p>Ostrzeżenia i środki ostrożności</p>	<p>Może być bezpiecznie stosowany w I trymestrze ciąży. Nie wykazuje działania maskulinizującego, wiry lizującego, kortykoidowego i anabolicznego. Brak dostatecznej dokumentacji klinicznej dotyczącej jego stosowania w II i III trymestrze ciąży.</p> <p>Progesteron podawany v. przechodzi bezpośrednio do krążenia systemowego, omijając metabolizm wątrobowy. W związku z tym nie istnieje potrzeba modyfikacji jego dawki u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić dokładny wywiad, także rodzinny, badanie ginekologiczne, palpacyjne badanie piersi i ocenić rozmaz cytoonkologiczny z szyjki macicy. W przypadku krwawień z macicy należy przeprowadzić postępowanie diagnostyczne celem wykluczenia organicznych przyczyn</p>

	<p>przeprowadzić badanie ginekologiczne i palpacyjne badanie piersi.</p> <p>Pacjentki z depresją powinny być pod szczególną kontrolą, ponieważ progesteron może nasilać objawy choroby.</p> <p>Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie ewentualnego rakotwórczego lub mutagennego oddziaływania progesteronu.</p>	<p>krwawienia.</p> <p>Pacjentki powinny być pod stałą kontrolą lekarską, konieczne jest przeprowadzenie okresowych badań. Należy poinformować pacjentki o konieczności zgłaszania zauważonych zmian w piersiach.</p> <p>Pod szczególną kontrolą powinny być pacjentki z chorobami wątroby oraz pacjentki z depresją w wywiadzie. Progesteron może wpływać na nasilenie stanów depresyjnych. W przypadku wystąpienia silnej depresji lek należy odstawić.</p> <p>U osób z cukrzycą lub upośledzona tolerancją glukozy może zmniejszyć jej tolerancję.</p> <p>Szczególnie ostrożnie stosować u pacjentek po przebytych zaburzeniach zakrzepowozatorowych.</p> <p>Produkt Luteina 50 nie wykazuje skuteczności antykoncepcyjnej. W przypadku przyjmowania progesteronu ze wskazań innych niż związane z prokreacją należy równocześnie stosować środki antykoncepcyjne.</p> <p>Nie należy stosować: u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>
--	--	---

Źródło: ChPL (AW-16, AW-17)

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Minister Zdrowia wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktu leczniczego:

- Luteina[®] (dopochwowa) w dniu 19.08.2002 r., następnie przedłużył je w dniu 13.08.2007 r. (nr pozwolenia: 9534);
- Luteina 50[®] (podjęzykowa) w dniu 28.06.1999 r., następnie przedłużył je 10.08.2004 r. i 16.06.2005 r. (nr pozwolenia R/2674).

Źródło: ChPL (AW-16, AW-17)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 4. Wskazania, w których produkty lecznicze Luteina mogą być stosowane zgodnie z ChPL.

Luteina [®] (dopochwowa)	Luteina 50 [®] (podjęzykowa)
<ul style="list-style-type: none"> • Stany niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesiączkowego, bolesnego miesiączkowania, cykli bezowulacyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowych krwawień macicznych; • Endometrioza; • Zapłodnienie <i>in vitro</i>; 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego progesteronu, • Wtórny brak miesiączki, • Cykle bezowulacyjne, • Niewydolność ciała żółtego, • Zespół napięcia przedmiesiączkowego,

Luteina [®] (dopochwowa)	Luteina 50 [®] (podjęzykowa)
<ul style="list-style-type: none"> Niepłodność związana z niedomogą lutealną; Poronienia nawykowe i zagrażające na tle niedoboru progesteronu; Niewydolność fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego; Hormonalna terapia zastępcza (HTZ). <p>(Progesteron jest stosowany u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą, otrzymujących HTZ, celem ochrony endometrium).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Czynnościowe krwawienia z dróg rodnych, Zapobieganie rozrostom endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w HTZ), Wspomagająco w leczeniu bezpłodności np. w zapłodnieniu <i>in vitro</i> i innych technikach wspomagania rozrodu, Poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogennego progesteronu.

Źródło: ChPL (AW-16, AW-17)

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

MZ zlecił ocenę produktu leczniczego Luteina[®] (progesteron) w następujących wskazaniach:

- poronienia nawykowe i zagrażające,
- zaburzenia cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD-10).

Źródło: korespondencja z MZ (AW-1)

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne opracowało następujące rekomendacje dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie:

- Profilaktyka poronień:** „*Jak pokazała metaanaliza randomizowanych badań klinicznych podawanie progesteronu u kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie zmniejsza ryzyko następnego poronienia. Brak jest obecnie badań potwierdzających skuteczność progesteronu w profilaktyce poronienia u ciężarnych z jednym lub dwoma poronieniami w wywiadzie.*”
- Krwawienia w ciąży:** „*Badania kliniczne pokazały, iż stosowanie progesteronu dopochwowo u ciężarnych z niedomogą lutealną oraz objawami poronienia zagrażającego zmniejsza dolegliwości i ryzyko poronienia. Jednakże ze względu na małą liczbę kobiet objętych badaniami, konieczne jest potwierdzenie skuteczności takiego postępowania w liczniejszych grupach ciężarnych. Randomizowane badania wskazują również, iż stosowanie progesteronu w pierwszej połowie ciąży u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie zmniejsza ryzyko kolejnego porodu przedwczesnego. W cytowanych badaniach progesteron w poronieniach zagrażających oraz profilaktyce porodu przedwczesnego stosowany był dopochwowo w dawce 100mg/dobę.*”
- Ciąża po zapłodnieniu pozaustrojowym:** „*Obecnie obowiązujące rekomendacje zespołu ekspertów PTG z 2011 r., dotyczące między innymi postępowania w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym, zalecają suplementację progesteronem, którą należy rozpocząć dzień po pobraniu komórek jajowych i kontynuować do dnia testu ciążowego, wykonywanego 14 dni po punkcji. Jeżeli test jest dodatni, to suplementację należy prowadzić także w ciąży, dopochwowo w postaci mikronizowanej 200mg/dobę lub doustnie preparatami pochodnych progesteronu (dydrogesteron 20–30mg/dobę). W związku z najnowszymi doniesieniami należy rozważyć zastosowanie terapii kombinowanej w postaci progesteronu dopochwowego w dawce 100–200mg/dobę i doustnego (progesteron naturalny 300mg/dobę lub syntetyczny dydrogesteron 30mg/dobę).*”
- Poród przedwczesny:** „*Na podstawie dostępnych badań obecnie można rekomendować stosowanie progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego w ciążach pojedynczych:*
 - u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie i szyjką macicy w badaniu ultrasonograficznym długości powyżej 25mm, kapronian 17-alfa hydroksyprogesteronu. domięśniowo w dawce 250mg/tydzień,*
 - u ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie i/lub skróconą szyjką macicy poniżej 25mm dopochwowo progesteron w dawce od 90–200mg/dobę.*”
- Suplementacja II fazy cyklu miesiączkowego:** „*U kobiet hiperestrogennych zaleca się stosowanie progesteronu w formie dopochwowej (25–50mg, dwa razy dziennie) lub doustnej (50mg, trzy, cztery razy dziennie) przez 10–12 dni.*”

- **Zaburzenia cyklu miesiączkowego:** „W badaniach wykazano, że minimalna dawka progesteronu mikronizowanego podawanego doustnie powodująca przemianę wydzielniczą w endometrium powinna wynosić 300mg/dobę. Taka sama dawka jest niezbędna dla wywołania krwawienia u kobiet z wtórnym brakiem miesiączki. W przypadku terapii dopochwowej dawka ta może być niższa – 90mg/dobę.”
- **Rozrosty endometrium:** „Zwykle podaje się progesteron w dawce 200–300mg doustnie lub dopochwowo, a jego octan 10 do 20mg doustnie lub raz na 12 tygodni 150mg w formie domięśniowej depot. Zwykle jest to od 6 do 12 miesięcy. U kobiet miesiączkujących po zakończeniu kuracji ciągłej powinno się dążyć do prawidłowego przebiegu II fazy cyklu, co można osiągnąć poprzez suplementację progesteronem w dawce doustnej 200mg lub dopochwowej 100mg/ dobę. Rozrosty endometrium z atypią u młodych kobiet, chcących zachować płodność także mogą być poddane terapii za pomocą progesteronu. Podaje się dawki takie jak w rozrostach bez atypii.
Stosując duże dawki progesteronu należy pamiętać o jego działaniach ubocznych, które w tych przypadkach mogą być nasilone i mieć znaczenie kliniczne, co czasem prowadzi do przerwania leczenia lub zmiany stosowanego preparatu.”
- **Hormonalna terapia zastępcza:** „W hormonalnej terapii zastępczej stosuje się progesteron w formie doustnej w dawce 50mg, trzy, cztery razy dziennie lub dopochwowo 25–50mg dwa razy dziennie. Stosując progesteron doustnie w hormonalnej terapii zastępczej należy zachować szczególną ostrożność u chorych po przebytych epizodach choroby zatorowo-zakrzepowej oraz cierpiących na depresję. Progesteron może nasilać objawy tych chorób. Częstym objawem niepożądanym zgłaszanym przez chore przyjmujące progesteron i jego pochodne jest także ból i obrzęki kończyn dolnych, szczególnie u kobiet z żyłakami. Progesteron może także zwiększać masę ciała.”

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

W dniu 2 września 2009 roku do AOTM wpłynęło pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 1 września 2009 r. znak: MZ-PL-460-8365-61/GB/09 zlecające przygotowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w odniesieniu do m.in. technologii lekowej tj. Luteina (progesteron) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Podstawą zlecenia był art. 31e ust. 1 oraz 31f ust. 5 ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Pismem z dnia 21 października 2009 r. (MZ-PL-460-8365-93/GB/09) dokonano modyfikacji zlecenia poprzez dodanie do podstawy prawnej art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

AOTM wystąpiła do podmiotu odpowiedzialnego (ADAMED Sp. z o.o.) z prośbą o przekazanie analiz HTA we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

W toku wymiany korespondencji pomiędzy AOTM, MZ, podmiotem odpowiedzialnym, Ministerstwo Zdrowia (pismo z dnia 4 maja 2010 r. znak: MZ-PL-460-8365-255/GB/10) ograniczyło zakres wskazań podlegających ocenie do:

- **poronień nawykowych i zagrażających**
- **zaburzeń cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD 10).**

Przytoczony powyżej ograniczony zakres wskazań stanowi przedmiot niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

Źródło: Załącznik AW - korespondencja

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu.

Wskazanie	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu
Poronienia nawykowe	<ul style="list-style-type: none"> • Progestageny⁵⁶
Poronienia zagrażające	<ul style="list-style-type: none"> • Progestageny; • leki rozkurczające mięsień macicy; • odpoczynek w łóżku; • leki przeciwbólowe; • leki uspokajające; • porady psychologiczne.⁷
Zaburzenia miesiączkowania	<ul style="list-style-type: none"> • Niesteroidowe leki przeciwzapalne; • leki przeciw fibrynolityczne; • danazol; • progestyny; • leki stosowane w antykoncepcji; • antagoniści gonadoliberyny; • zabiegi operacyjne.^{AW-12}

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 6. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić progesteron

Wskazanie	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić progesteron
Poronienia nawykowe	<ul style="list-style-type: none"> • Inne progestageny⁵⁶
Poronienia zagrażające	<ul style="list-style-type: none"> • Inne progestageny; • leki rozkurczające mięsień macicy; • odpoczynek w łóżku; • leki przeciwbólowe; • leki uspokajające; • porady psychologiczne.⁷
Zaburzenia miesiączkowania	<ul style="list-style-type: none"> • Inne progestyny, • Niesteroidowe leki przeciwzapalne; • leki przeciw fibrynolityczne; • danazol; • leki stosowane w antykoncepcji; • antagoniści gonadoliberyny; • zabiegi operacyjne.^{AW-12}

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 7. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wskazanie	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce
Poronienia nawykowe	Spośród progestagenów najtańszą w przeliczeniu na DDD technologią lekową jest produkt leczniczy Orgamentril (30 tabl × 5mg; lynestrenolum). (patrz: Tabela 14, str. 25)
Poronienia zagrażające	Odpoczynek w łóżku. (szacunki własne AOTM)
Zaburzenia miesięczkowania	Spośród progestagenów najtańszą w przeliczeniu na DDD technologią lekową jest produkt leczniczy Orgamentril (30 tabl × 5mg; lynestrenolum). (patrz: Tabela 14, str. 25)

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 8. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wskazanie	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce
Poronienia nawykowe	Brak wystarczających dowodów naukowych na skuteczność jakiejkolwiek technologii lekowej w leczeniu poronień nawykowych spowodowanych czynnikami endokrynnymi. ^{AW-9}
Poronienia zagrażające	Potencjalnie: pochodne progesteronu lub leki rozkurczające mięsień macicy (aczkolwiek brak jest dowodów medycznych na skuteczność takiego leczenia).
Zaburzenia miesięczkowania	Nie odnaleziono odpowiednich danych (dotyczących wskazania N96.2 wg ICD10).

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wskazanie	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce
Poronienia nawykowe	<ul style="list-style-type: none"> • Progestageny⁵⁶
Poronienia zagrażające	<ul style="list-style-type: none"> • Progestageny; • leki rozkurczające mięsień macicy; • odpoczynek w łóżku; • leki przeciwbólowe; • leki uspokajające; • porady psychologiczne.
Zaburzenia miesięczkowania	<ul style="list-style-type: none"> • Niesteroidowe leki przeciwzapalne; • leki przeciw fibrynolityczne; • danazol; • progestyny; • leki stosowane w antykoncepcji; • antagoniści gonadoliberyny; • zabiegi operacyjne.^{AW-12}

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna (RK) opiniowała jeden z komparatorów dla produktu leczniczego Luteina, a mianowicie produkt leczniczy Duphaston[®] (dydrogesteron).

Tabela 10. Stanowisko RK dotyczące zasadności finansowania produktu leczniczego Duphaston[®] (dydrogesteron) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających.

Stanowisko RK	Treść stanowiska RK z uzasadnieniem
<p style="text-align: center;">Stanowisko nr 68/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania dydrogesteronu (Duphaston[®]) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających</p>	<p style="text-align: center;">Rekomendacja RK rekomenduje nie finansowanie ze środków publicznych dydrogesteronu (Duphaston[®]) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających.</p> <p style="text-align: center;">Uzasadnienie rekomendacji Brak jest dowodów naukowych wskazujących na skuteczność leczenia dydrogesteronem w poronieniu zagrażającym. Przedstawiane argumenty za stosowaniem tego leku opierają się głównie na rozważaniach patofizjologicznych. Jest możliwe, że działa on korzystnie w zapobieganiu poronieniom nawrotowym, ale wniosek ten opiera się tylko na jednym ograniczonym badaniu i brakuje przekonujących dowodów naukowych z badań porównawczych z progesteronem.</p>

Źródło: Stanowisko nr 68/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.⁵³

3. *Opinie ekspertów*

Nie uzyskano stanowisk eksperckich.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Luteina[®]/Luteina 50[®], a opisane poniżej rekomendacje odnoszą się do substancji czynnej progesteron stosowanej w przedmiotowych wskazaniach.

Tabela 11. Wykaz odnalezionych rekomendacji dotyczących stosowania progesteronu w leczeniu poronień nawykowych i zagrażających.

Kraj /region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	
Rekomendacje kliniczne						
Polska	PTG	2012	nawykowe	zagrażające		Konieczna jest ocena skuteczności leczenia poronień zagrażających w liczniejszych grupach ciężarnych.
Wielka Brytania	RCOG	2011			nawykowe	Zbyt mało dowodów na temat skuteczności.
Międzynarodowe	WHO	2009			nawykowe, zagrażające	Stanowisko dotyczyło progestagenów. Zbyt mało dowodów naukowych na temat skuteczności.
Holandia	NVOG	2007			nawykowe	Brak wystarczających dowodów naukowych na temat skuteczności.
Europa	ESHRE	2006			nawykowe*	Brak wystarczających dowodów naukowych na temat skuteczności (konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań RCT).
Rekomendacje finansowe						
Francja	HAS	2004, 2009, 2010	+			Dotyczy progesteronu w przypadkach groźących poronieniem.

* z treści Stanowiska nie wynika jednoznacznie czy rekomendacja jest pozytywna z ograniczeniami czy negatywna.

Tabela 12. Wykaz odnalezionych rekomendacji dotyczących stosowania progesteronu w leczeniu zaburzeń cyklu miesięczkowego.

Kraj /region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	
Rekomendacje kliniczne						
Polska	PTG	2012	+			Przytoczono rekomendacje PTG obejmujące: - suplementację II fazy cyklu miesięczkowego, - rozrost endometrium.
Wielka Brytania	NCCWCH	2007			+	Progestageny podawane doustnie stosowane jedynie w fazie lutealnej nie powinny być stosowane w celu leczenia HMB. Rekomendacja nie wyróżnia nieregularnych miesiączek.
Sri Lanka	SLCOG	2007 (?)	+			Progestageny mogą być skuteczne dla kobiet z nieregularnymi cyklami i bezowulacyjnymi cyklami przy podawaniu przez 21 dni każdego miesiąca. Wytyczne nie wymieniają konkretnie progesteronu.
Rekomendacje finansowe						
Francja	HAS	2004, 2009, 2010	+			Dotyczy progesteronu stosowanego w zaburzeniach miesięczkowania spowodowanych zaburzeniami owulacji lub jej braku.
Nowa Zelandia	PTAC	2004			+	Dotyczy progesteronu we wstrzyknięciach w leczeniu dysfunkcyjnych krwawień macicznych.

4.1. Rekomendacje kliniczne

1. Polska (PTG); 2012

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie^{AW-8}. Rekomendacje oparto na danych z piśmiennictwa „udokumentowanych w sposób nie budzący wątpliwości.”

Poronienia nawracające

Rekomendacja stwierdza, że metaanaliza randomizowanych badań klinicznych (nie podano odwołania do piśmiennictwa) wykazała, że podawanie progesteronu u kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie zmniejsza ryzyko następnego poronienia. W rekomendacji stwierdzono, iż brak jest obecnie badań potwierdzających skuteczność progesteronu w profilaktyce poronienia u ciężarnych z jednym lub dwoma poronieniami w wywiadzie.^{AW-8}

Poronienia zagrażające

Na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono, że progesteron stosowany dopochwowo u ciężarnych z niedomogą lutealną oraz objawami poronienia zagrażającego zmniejsza dolegliwości i ryzyko poronienia. Z uwagi na małą liczbę kobiet biorących udział w badaniach, konieczna jest ocena skuteczności takiego postępowania w liczniejszych grupach ciężarnych.^{AW-8}

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Progesteron jest niezbędny do wytworzenia zmian wydzielniczych w endometrium, co implikuje jego prawidłowe złuszczenie. Leczenie progesteronem u kobiet nie będących w ciąży zwykle stosowane jest przez długi czas.

W suplementacji II fazy cyklu miesięczkowego u kobiet hiperestrogennych zalecane jest stosowanie progesteronu w formie dopochwowej (w dawce 25–50mg, dwa razy dziennie) lub doustnej (w dawce 50mg, trzy – cztery razy dziennie) przez 10–12 dni.

Progesteron oraz jego pochodne (szczególnie octan medroksyprogesteronu) znajdują od dawna zastosowanie w leczeniu rozrostów endometrium, zwłaszcza u kobiet przed menopauzą. Rekomendacja stwierdza, że leczenie progesteronem powoduje regresję zmian hiperplastycznych u ponad 90% chorych. Zwykle dawkowanie progesteronu wynosi 200–300mg doustnie lub dopochwowo, a jego octanu 10 do 20mg doustnie lub raz na 12 tygodni 150mg w formie domięśniowej depot.^{AW-8}

Stanowisko zostało opracowane dnia 1 grudnia 2011r. przez Zespół Ekspertów. Zamieszczono informację, że w „W przedstawionych rekomendacjach ocenę oparto na danych z piśmiennictwa udokumentowanych w sposób niebudzący wątpliwości.” Nie podano informacji o metodyce wyszukiwania dowodów naukowych.^{AW-8}

2. Wielka Brytania (RCOG); 2011

Diagnostyka i terapia w przypadku poronień nawracających w I i II trymestrze ciąży. Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) nr 17, kwiecień 2011 r. (Wytyczne zamieszczono w załączniku AW-9, dostępne jest polskie tłumaczenie rekomendacji^{1,2}).

Istnieje zbyt mało danych na temat skuteczności podawania progesteronu w zapobieganiu poronieniom u ciężarnych z poronieniami nawracającymi w wywiadzie.^{AW-9}

Na podstawie analizy wyników w podgrupie kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie stwierdzono, że terapia progesteronem zmniejszała częstość występowania poronień w porównaniu z grupą placebo i grupą nieleczoną (OR: 0,38; 95% CI: 0,2-0,7). Jednak metaanaliza obejmowała trzy badania o niewielkiej liczebności, spośród których w każdym nie wykazano znamiennej poprawy w przebiegu ciąży. Aktualnie prowadzone jest duże badanie wielośrodkowe (PROMISE, www.medscinet.net/promise) oceniające korzyści wynikające z suplementacji progesteronu u pacjentek z poronieniami nawracającymi o nieustalonej etiologii w wywiadzie.^{AW-9}

Rekomendacje opracowano na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania w bazach Cochrane oraz Medline. Wyszukiwano badań RCT, przeglądów systematycznych oraz meta-analiz. Wyszukiwanie ograniczono do przedziału czasowego 1966-2010.^{AW-9}

3. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO); 2009

World Health Organisation; 2009

Rekomendacja stwierdza, że terapia progestagenami w ciąży (od wczesnego okresu ciąży do połowy okresu trwania ciąży) nie zapobiega poronieniom. Na podstawie wyników czterech badań (z małą liczbą włączonych badanych;

badania włączono do przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury) stwierdzono, że leczenie progestagenem może być korzystne dla kobiet z poronieniami nawracającymi. Jednak zalecono aby wniosek o potencjalnej korzyści interpretować z ostrożnością, dopóki skuteczność nie zostanie potwierdzona w badaniach o większej liczbie pacjentek.⁵

W stanowisku WHO zawarto sformułowanie, że progestageny nie powinny być stosowane w celu zapobiegania poronieniom. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca zwiększenie świadomości wśród decydentów, pracowników służby zdrowia i pacjentów o tym, że praktyka stosowania progesteronu nie jest oparta na dowodach naukowych.⁵

Stanowisko z 2006 r. zawierało następujące wnioski: terapia progestagenami w ciąży (od wczesnego okresu ciąży do połowy okresu trwania ciąży) nie zapobiega poronieniom zagrażającym, natomiast badania, w których brała udział mała liczba pacjentek, mogą dostarczać przesłanek o skuteczności progestagenów w leczeniu poronień nawykowych. Jednak wnioski o potencjalnej korzyści należy wysuwać z ostrożnością, dopóki skuteczność nie zostanie potwierdzona w badaniach o większej liczbie pacjentek.⁶

Stanowisko zawiera informację o przeprowadzonym przeglądzie, którego efektem było 14 odnalezionych badań RCT. Nie podano informacji o metodyce wyszukiwania dowodów naukowych.⁵

4. Wielka Brytania (NCCWCH); 2007

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCCWCH); 2007

Hormonalna terapia zastępcza nie powinna być stosowana w leczeniu obfitych krwawień menstruacyjnych (w tym występowania nieregularnych cykli).^{AW-13}

Progestageny podawane doustnie stosowane jedynie w fazie lutealnej nie powinny być stosowane w celu leczenia HMB. Rekomendacja nie wyróżnia nieregularnych miesięczek.^{AW-13}

Stanowisko zostało opracowane przez specjalną grupę roboczą złożoną z ekspertów klinicznych (ginekologów, lekarzy ogólnych, radiologa, epidemiologa, pielęgniarki oraz pacjentów). Stanowisko opracowano z wykorzystaniem wyników przeprowadzonego wyszukiwania opublikowanych dowodów naukowych (w bazach Medline, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, British Nursing Index, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Review oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects).^{AW-13}

5. Holandia (NVOG); 2007

Guideline recurrent miscarriage. The Netherlands: The Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG) 2007 Aug 06. (Wytyczne zamieszczono w załączniku AW-10, dostępne na stronie internetowej³)

Holenderskie wytyczne z 2007 r. dotyczące leczenia poronień nawykowych zwróciły uwagę na brak wystarczających dowodów odnośnie skuteczności stosowania progesteronu w rozważanym wskazaniu.^{AW-10}

Wytyczne opracowane zostały w oparciu o przeprowadzone wyszukiwanie (Pubmed oraz Cochrane; z ograniczeniem daty publikacji do przedziału 1985 – listopad 2006).^{AW-10}

6. Europa (ESHRE); 2006

The European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) – Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP); 2006 (Wytyczne zamieszczone w załączniku AW-11)

Rekomendacja ESHRE przytacza dane na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa zaczerpnięte z odnalezionej literatury naukowej (w tym przeglądów systematycznych). Rekomendacja zwraca uwagę na niską jakość dostępnych dowodów naukowych (badania przeprowadzone ponad 40 lat temu; brak badań RCT). W związku z powyższym stwierdzono, że wymagane jest przeprowadzenie badań RCT.^{AW-11}

Stanowisko zostało opracowane przez panel ekspertów na podstawie piśmiennictwa naukowego. Nie podano informacji o metodyce wyszukiwania dowodów naukowych.^{AW-11}

7. Sri Lanka (SLCOG); 2007

Sri Lanka College of Obstetricians & Gynaecologists (SLCOG); data utworzenia dokumentu 02.08.2007r. (Wytyczne zamieszczone w załączniku AW-12)

Wytyczne SLCOG zawierają konkluzję: badania RCT wykazały, że progestageny nie są skuteczne w zwalczaniu regularnych, ciężkich krwawień miesiączkowych w porównaniu z NLPZ i kwasem traneksamowym, natomiast progestageny mogą być skuteczne w leczeniu kobiet z nieregularnymi cyklami i bezowulacyjnymi cyklami przy podawaniu przez 21 dni każdego miesiąca.^{AW-12}

Wytyczne zostały stworzone przez panel ekspertów na podstawie piśmiennictwa naukowego. Nie podano informacji o metodyce wyszukiwania dowodów naukowych.^{AW-12}

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Luteina[®]/Luteina 50[®]. Poniżej opisane rekomendacje odnoszą się do substancji czynnej progesteron stosowanej w przedmiotowych wskazaniach.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2004, 2009, 2010

HAS **rekomenduje wpisanie/pozostawienie progesteronu** stosowanego w zaburzeniach związanych z niedoborem progesteronu, m.in. **w zaburzeniach miesiączkowania** spowodowanych zaburzeniami owulacji lub jej braku (produkty lecznicze: Menaelle 100 mg kapsułki; Estima 100, 200 mg kapsułki doustne), a także w **przypadkach groźących poronieniem** (Estima 100, 200 mg kapsułki dopochwowe) na liście leków refundowanych oraz wykazie produktów dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne publiczne ośrodki (refundacja na poziomie 65%).

Źródło: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031535.pdf>
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-6333_MENAEELLE%20-%20%20CT-6333.pdf
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/estima - ct_7465.pdf

Nowa Zelandia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), 2004

Komitet zanotował, że Podkomisja (*The Tender Medical Evaluation Subcommittee*) **rekomendowała usunięcie progesteronu (iniekcje 50 mg/ml, 2 ml)** z listy leków refundowanych z sekcji B. Zauważył, że niniejszy lek stosowano w **leczeniu dysfunkcyjnych krwawień macicznych** i technikach wspomagających rozród. Członkowie komitetu zwrócili uwagę, że stosowanie leku w społeczeństwie było bardzo niskie, a apteki musiały często pozbywać się go z powodu niskiego zużycia. Podkomisja uważa, że stosowanie powinno zostać ograniczone głównie do klinik płodności, które posiadają własne źródła finansowania. Komitet uważa, że progesteron we wstrzyknięciach mógłby być wycofany z listy leków refundowanych.

Źródło: <http://www.pharmac.govt.nz/2004/02/01/140607.pdf>

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie produkty lecznicze Luteina finansowane są ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r.).

Produkty finansowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (1.01.2012 termin wejścia w życie decyzji) przy odpłatności ryczałtowej, w grupie limitowej „65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i douchowo”.

Szczegóły dotyczące finansowania Luteiny i jej komparatorów w ramach ww. obwieszczenia znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 13. Informacje dotyczące finansowania przedmiotowej technologii oraz komparatorów na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detal. [PLN]	Limit fin. [PLN]	Zakres wskazań objętych ref.	Poziom odpłatności *	Dopłata pacjent [PLN]
Progesteronum	Luteina, tabl. douchowe, 50 mg	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i douchowo.	21,6	29,08	29,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	3,2
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg		11,58	14,97	8,72		ryczałt	9,45
Lynestrenolum	Orgametril, tabl., 5 mg	67.0, Hormony płciowe - progestageny – lynestrenol.	5,17	7,69	7,69		30%	2,31
Medroxyprogesteroni acetat	Provera, tabl., 5 mg	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron.	6,73	9,75	8,71		30%	3,65
Medroxyprogesteronum	Provera, tabl., 10 mg	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron.	13,76	18,94	17,42		30%	6,75

* poziom odpłatności wyznaczony od limitu finansowania.

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>

Tabela 14. Informacje dotyczące finansowania w przeliczeniu na DDD przedmiotowej technologii oraz komparatorów na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena detal. [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Refundacja NFZ [PLN]	DDD [g]	Liczba DDD /opakowanie	Cena detal. /DDD [PLN]*	Dopłata pacjenta /DDD [PLN]*	Refundacja NFZ /DDD [PLN]*
Progesteronum	Luteina, tabl. douchowe, 50 mg	29,08	3,2	25,88	0,09	16,67	1,74	0,19	1,55
	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	14,97	9,45	5,52	0,3	5	2,99	1,89	1,10
Lynestrenolum	Orgametril, tabl., 5 mg	7,69	2,31	5,38	0,005	30	0,26	0,08	0,18

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena detal. [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Refundacja NFZ [PLN]	DDD [g]	Liczba DDD /opakowanie	Cena detal. /DDD [PLN]*	Dopłata pacjenta /DDD [PLN]*	Refundacja NFZ /DDD [PLN]*
Medroxyprogesteroni acetat	Provera, tabl., 5 mg	9,75	3,65	6,1	0,005	30	0,33	0,12	0,20
Medroxyprogesteronum	Provera, tabl., 10 mg	18,94	6,75	12,19	0,005	60	0,32	0,11	0,20

* obliczenia własne AOTM na podstawie danych ze strony internetowej Ministerstwa Zdrowia.

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_1/list?newSearch=true (ostatni dostęp 16.04.2012r.)

W poniższej tabeli przedstawiono informacje, zamieszczone na stronie internetowej NFZ, dotyczące środków przeznaczonych na refundację przedmiotowej technologii oraz komparatorów w całym 2011 roku oraz w styczniu 2012r.

Tabela 15. Ilości wydanego leku oraz kwoty refundacji produktu leczniczego Luteina oraz technologii opcjonalnych; na podstawie Komunikatu DGL NFZ.

Kod EAN	Nazwa handlowa	Cały 2011 r.		Styczeń 2012 r.	
		Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji* [PLN]	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji* [PLN]
5909990569380	LUTEINA (dopochwowa)	702 933,00	17 996 491,45	46 653,5	614 561,62
5909990267422	LUTEINA 50 (podjęzykowa) 30 tabl.	405 346,33	4 882 526,98	28 409	374 194,66
5909990267415	LUTEINA 50 (podjęzykowa) 20 tabl.^	180	2 810,79	Nie wymieniono w komunikacie	Nie wymieniono w komunikacie
5909990078219	DUPHASTON 0,01g (tabletki)^	108	4010,07	Nie wymieniono w komunikacie	Nie wymieniono w komunikacie
5909990868513	DUPHASTON 0,01g (tabletki powlekane)^	155	6528,27	12	506,54
5909990155514	PROVERA 10 mg	38 720,96	337 162,07	2 375,67	28 971,81
5909990236411	PROVERA 5 mg	46 124,07	201 557,18	2 298	14 028,71
5909990155613	PROVERA	1	4,47	Nie wymieniono w komunikacie	Nie wymieniono w komunikacie
5909990222513	PRIMOLUT-NOR^	7	131,41	Nie wymieniono w komunikacie	Nie wymieniono w komunikacie
5909990342617	ORGAMETRIL	212 944,03	1 095 463,80	12 516	67 474,67
5909990883110	LUTENYL^	25,00	933,41	Nie wymieniono w komunikacie	Nie wymieniono w komunikacie

* dane szczegółowe statystyczne przekazane przez OW NFZ;

^ nie znajdowało się na wykazach leków refundowanych.

Źródło: 2011r. - <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835>,

styczeń 2012r. - <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4873>.

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Tabela 16. Stan finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych poza Polską

Kraj	Postać i poziom finansowania
Słowacja	<ul style="list-style-type: none"> • roztwór do wstrzykiwań; refundacja: 47,74% -72,81%; • kapsułki; refundacja: 65,37%; • żel (dopochwowo); refundacja: 0,72%-0,97%; • tabletki (dopochwowo); nierefundowane. <p>Źródło: http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410&lie_nazov=&lie_kod=&atc_kod=g03DA04&lie_rc=&atc_nazov=&isk_kod=0&drz_kod=&vyd_kod=0&org_kod=0&reg_typ_kod=0&in_kat=LEFT&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL (ostatni dostęp 16.04.2012r.); dane podmiotu odpowiedzialnego AW-21.</p>
Czechy	<ul style="list-style-type: none"> • roztwór do wstrzykiwań; refundacja: 30,72% - 92,95%; • kapsułki; refundacja: 86,13%; • żel (dopochwowo); refundacja: 29,55% - 31,15%; • tabletki (dopochwowo); nierefundowane. <p>Źródło: http://www.sukl.eu/sukl/list-of-reimbursed-medicinal-products-valid-as-of-1-4-2012 (ostatni dostęp 16.04.2012r.); dane podmiotu odpowiedzialnego AW-21.</p>
Dania	<ul style="list-style-type: none"> • żel (dopochwowo); refundacja ogólna: 77,60% - 100%; • tabletki (dopochwowo); refundacja: 100%; • czopki: brak refundacji. <p>Źródło: http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2 (ostatni dostęp 16.04.2012r.)</p>
Finlandia	<ul style="list-style-type: none"> • żel (dopochwowo); brak refundacji; • kapsułki; brak refundacji; • tabletki (dopochwowo); brak refundacji. <p>Źródło: http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication (ostatni dostęp 16.04.2012r.)</p>
Grecja	<ul style="list-style-type: none"> • kapsułki; refundacja: 75%. <p>Źródło: dane podmiotu odpowiedzialnego AW-21.</p>
Włochy	<ul style="list-style-type: none"> • kapsułki; refundacja: 100%; • żel; refundacja: 100%; • krem; refundacja: 100%. <p>Źródło: dane podmiotu odpowiedzialnego AW-21.</p>
Francja	<ul style="list-style-type: none"> • kapsułki; refundacja: 65%; • żel; 30%. <p>Źródło: dane podmiotu odpowiedzialnego AW-21.</p>
Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> • kapsułki; refundacja: 74%-85%. <p>Źródło: dane podmiotu odpowiedzialnego AW-21.</p>

Informacje dodatkowe: progesteron nie znajduje się na liście leków refundowanych w Nowej Zelandii, natomiast jest finansowany ze środków publicznych w wysokospecjalistycznym programie S100 IVF/GIFT (*in vitro fertilization/gamete intrafallopian transfer*) – do stosowania w technikach wspomagających rozród.

Źródło: <http://www.pharmac.govt.nz/2012/04/01/Schedule.pdf>, <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/6366C-9608Q-9609R> (stan na dzień 04.04.2012 r.).

6. Wskazanie dowodów naukowych

Problem decyzyjny dotyczy finansowania produktu leczniczego Luteina (progesteron) w leczeniu poronień nawykowych i zagrażających oraz zaburzeniach cyklu miesięczkowego (rozpoznanie N92.6 według ICD10).

Szczegóły problemu decyzyjnego opisano w rozdziale 2. niniejszego raportu.

Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczych Luteina dostarczył raport HTA odnoszący się do przedmiotowego problemu decyzyjnego, na który to raport HTA składały się:

- analiza problemu decyzyjnego (AW-3),
- ocena efektywności klinicznej (AW-4),
- analiza ekonomiczna (AW-5),
- analiza wpływu na system opieki zdrowotnej (AW-6).

6.1. Analiza kliniczna

[Redacted text]

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

Źródło: AW-4.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

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

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

Lp	Imię i nazwisko	Adres	Data	Leczenie	Inne
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Lp	Imię i nazwisko	Adres	Data	Leczenie	Inne
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

C					
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.1.2. *Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 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]

6.1.3.1.1. Inne odnalezione informacje

W trakcie przeprowadzonego przez analityków AOTM wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jeden przegląd systematyczny badań RCT opublikowany po zakończeniu przeprowadzania analizy klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (*Wahabi 2011*¹³).

Tabela 28. Metodyka i wyniki przeglądu systematycznego badań RCT opublikowanego po zakończeniu przeprowadzania analizy klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (Wahabi 2011¹³).

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem oraz przeszukane bazy publikacji medycznych.	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania	Wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego
Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. 2011	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania progestagenów w terapii poronień zagrażających.	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (30 wrzesień 2011r.); baza zawiera publikacje z baz: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE oraz materiałów konferencyjnych.	<p>Populacja: pacjentki z poronieniem zagrażającym (23 lub wcześniejszy tydzień ciąży) z potwierdzonym żywym płodem. Nie wprowadzano ograniczeń ze względu na wiek oraz historię poronień.</p> <p>Interwencja: progestagen (w tym progesteron).</p> <p>Komparator: placebo, brak leczenia lub jakikolwiek inny schemat leczenia.</p> <p>Punkty końcowe pierwszorzędowe: poronienia; drugorzędowe wg matki: zmniejszenie bólu, wystąpienie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowa, poród przedwczesny, depresja, inne zaobserwowane zdarzenia; drugorzędowe wg dziecka: poród przedwczesny, urodzenie martwego dziecka, obumarcie płodu, wady rozwojowe płodu, inne zaobserwowane działania.</p> <p>Typy badań: randomizowane lub quasi-randomizowane badania z grupą kontrolną.</p>	<p>Dydrogesteron: <i>El-Zibdeh 2009</i>²⁶ <i>Pandian 2009</i>²⁷</p> <p>Progesteron: <i>Gerhard 1987</i>¹⁶ <i>Palagiano 2004</i>¹⁴</p>	<p>Punkt końcowy: wystąpienie poronień</p> <p>Metaanaliza badań <i>El-Zibdeh 2009</i>²⁶, <i>Pandian 2009</i>²⁷ (dydrogesteron podawany doustnie vs grupa kontrolna - brak leczenia) RR= 0.54 [0.35, 0.84] (różnica istotna statystycznie p = 0.0064).</p> <p>Metaanaliza badań <i>Gerhard 1987</i>¹⁶, <i>Palagiano 2004</i>¹⁴ (progesteron podawany dopochwowo vs grupa kontrolna - placebo) RR= 0.47 [0.17, 1.30] (różnica nieistotna statystycznie p = 0.15).</p> <p>Wnioski wyników badań : brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy progesteronem i placebo w leczeniu poronień zagrażających.</p>

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

[Redacted text block]

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Tabela 29. Działania niepożądane stosowania produktu leczniczego Luteina[®] opisane w ChPL.

Działania niepożądane występujące po progesteronie wg ChPL	
Tabletki dopochowe ^{AW-16}	Tabletki podjęzykowe ^{AW-17}
<p><u>Pojedyncze przypadki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - senności, - zaburzenia koncentracji i uwagi, - uczucia leku, - stany depresyjne, - bóle i zawroty głowy. 	<p><u>Sporadyczne przypadki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - senności, - zaburzenia koncentracji i uwagi, - uczucia leku, - depresji, - nudności, - bólów i zawrotów głowy. <p><u>Rzadko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowe krwawienia z narządu rodnoego, - plamienia, - brak miesiączki, - zaczerwienienie skóry, trądzik, reakcje alergiczne, - żółtaczkę cholestatyczną, - zaburzenia zakrzepowe, - suchość w jamie ustnej, krwawienie z dziąseł. <p>Może powodować wahania masy ciała.</p>

Źródło: ChPL (AW-16, AW-17).

Tabela 30. Działania niepożądane progesteronu wymienione w Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Działania niepożądane wymienione w Rekomendacji PTG
<ul style="list-style-type: none"> • „W ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym w leczeniu niedomogi lutealnej stosowana jest gonadotropina kosmówkowa lub progesteron. Przy porównywalnej skuteczności progesteron wykazuje większe bezpieczeństwo ze względu na mniejsze ryzyko zespołu hiperstymulacji.” • W HTZ podawany <i>per vaginam</i>: tolerancja leku określona została jako dobra a długotrwałe podawanie nie wpływa na gospodarkę węglowodanową, lipidową i parametry krzepnięcia. • W HTZ podawany doustnie: „Stosując progesteron doustnie w hormonalnej terapii zastępczej należy zachować szczególną ostrożność u chorych po przebytych epizodach choroby zatorowo-zakrzepowej oraz cierpiących na depresję. Progesteron może nasilać objawy tych chorób. Częstym objawem niepożądanym zgłaszanym przez chore przyjmujące progesteron i jego pochodne jest także ból i obrzęki kończyn dolnych, szczególnie u kobiet z żyłakami. Progesteron może także zwiększać masę ciała.”; • „Stosując duże dawki progesteronu należy pamiętać o jego działaniach ubocznych, które w tych przypadkach mogą być nasilone i mieć znaczenie kliniczne, co czasem prowadzi do przerwania leczenia lub zmiany stosowanego preparatu.” (uwaga dotycząca stosowania progesteronu w HTZ oraz rozroście endometrium).

Źródło: AW-8.

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Produkt leczniczy Luteina (progesteron) aktualnie (stan na dzień 16.03.2012 r.) finansowany jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową do wysokości ustalonego limitu.

Źródło: AE (AW-5)

6.2.2. *Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi*

[Redacted text block]

Źródło: AE, ocena formalna

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

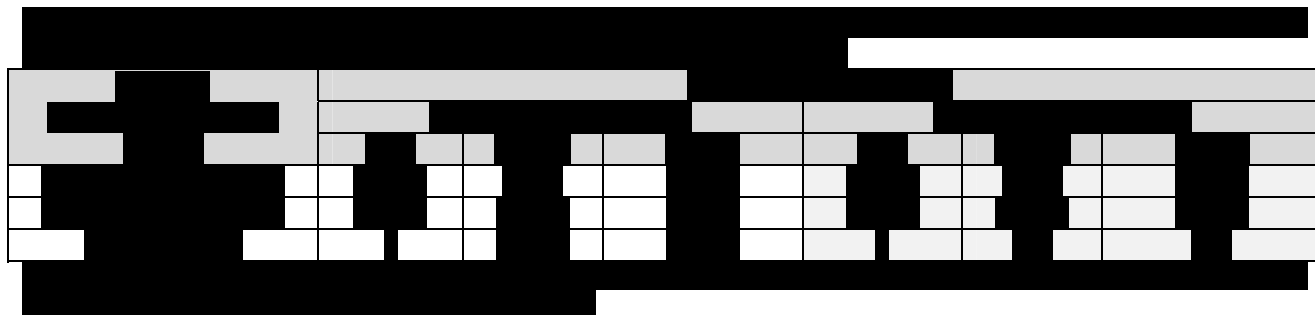
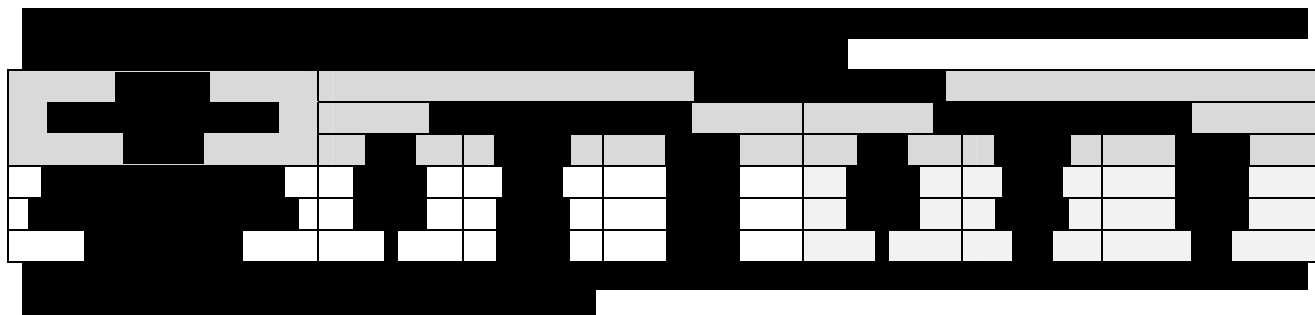
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

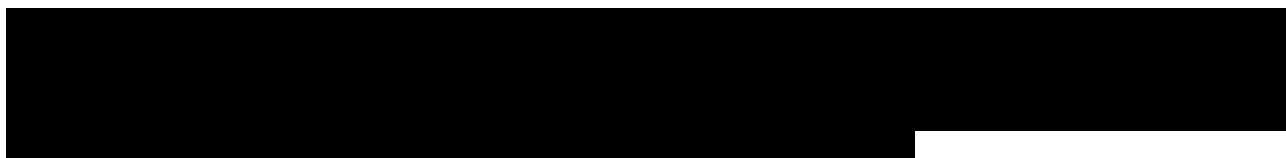
[Redacted text block]

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>



Źródło: AE, obliczenia własne.

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

[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]

Źródło: Załącznik AW BIA (AW-6), ocena formalna (AW-20).

[Redacted text block]

AOTM wystąpiła do NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących m.in. liczby pacjentów oraz ilości wydanych opakowań (pismo ASOTM/1489/OT/760/3/12/JM).

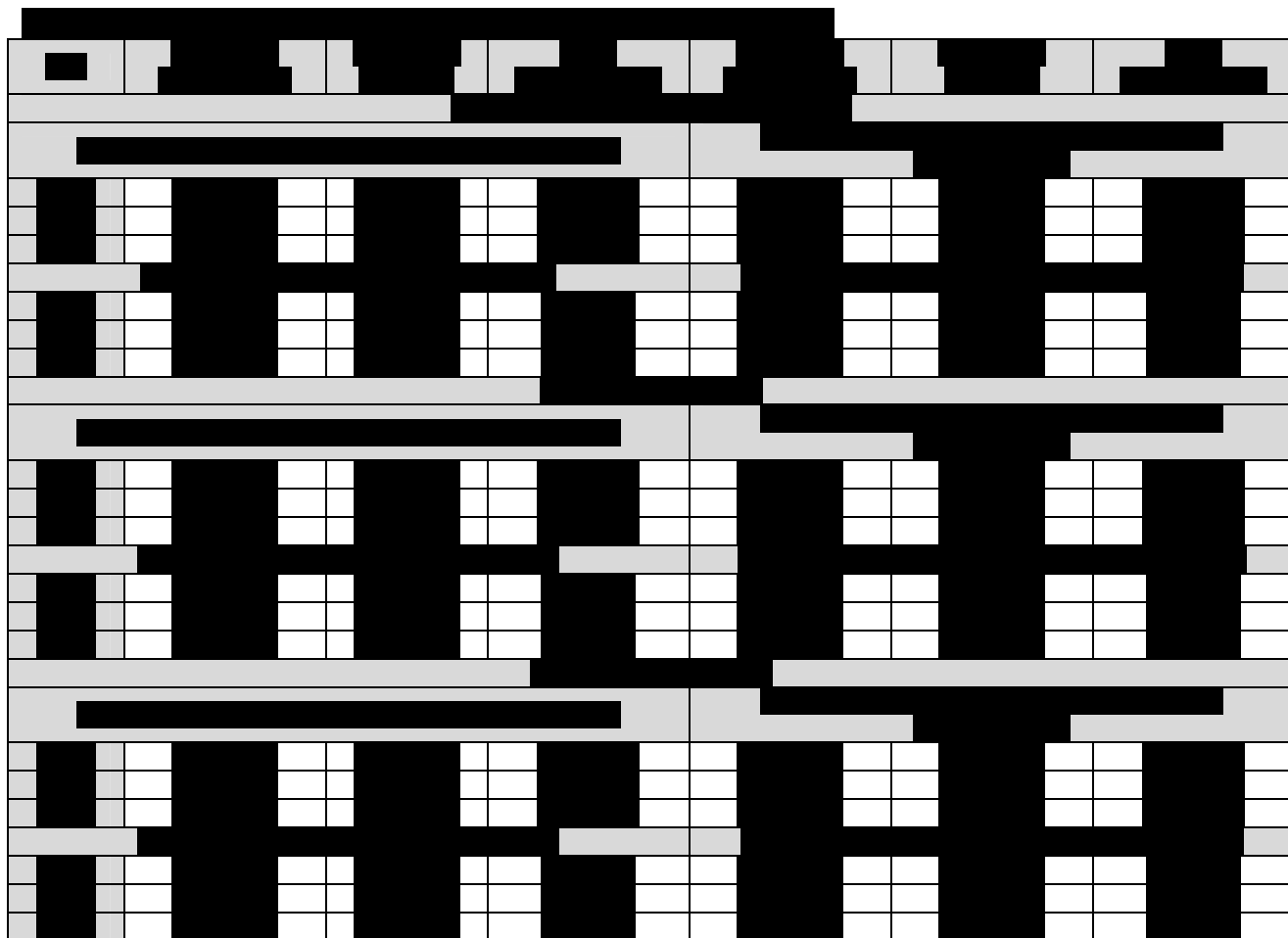
Do dnia zdania materiałów tj. do dnia 16 kwietnia 2012 r. nie otrzymano odpowiedzi.

Również kwota refundacji jaką NFZ przeznaczył na finansowanie przedmiotowej technologii w styczniu 2012 r. odbiega od tej wydanej w 2011 roku. Wykonując prostą ekstrapolację kwoty styczniowej na cały 2012 r. uzyskujemy wartość ok. 12 mln PLN czyli prawie o połowę niższą od kwoty refundacji 2011 roku. Różnice pomiędzy danymi z 2011 r. i szacowanymi danymi na 2012 r. mogą wynikać z problemów związanych z wprowadzaniem Ustawy o refundacji i jej aktów wykonawczych w styczniu 2012 roku.

Źródło: AW-6, Komunikaty DGL⁵⁸

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu



The table content is almost entirely obscured by black redaction bars. Only a few faint grid lines are visible, suggesting a complex table with multiple columns and rows. Some text is visible at the top of the table, but it is also partially obscured.

[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 text block]

Źródło: AW-6, obliczenia własne.

6.3.3.2. Informacje z innych źródeł

Dane dostępne na stronie internetowej NFZ dotyczące finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych w Polsce opisano w rozdziale 5.1. (str. 25.) niniejszego raportu.

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Źródło: Załącznik AW-6.

7. Podsumowanie

7.1. Przestanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information regarding the funding conditions submitted by the applicant. The text is completely obscured by black bars.]

7.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Nie uzyskano stanowisk eksperckich.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot zlecenia

Wniosek MZ: w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – Luteina (progesteron) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Zlecenie przygotowania raportu przez AOTM: w toku korespondencji Ministerstwo ograniczyło zakres wskazań podlegających ocenie do: poronień nawykowych, zagrażających i zaburzeń cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD 10).

Problem zdrowotny

Poronieniami nawykowymi określa się występowanie kolejno 3 lub większej liczby poronień. Poronienia definiuje się jako utratę ciąży przed 20 tygodniem ciąży. Poronienia nawykowe można podzielić na pierwotne poronienia nawykowe (straty ciąży występują przed 20 tygodniem ciąży) oraz wtórne poronienia nawykowe (straty ciąży występują powyżej 20. tygodnia ciąży). Poronienia samoistne mają miejsce w około 15% ciąż, natomiast poronienia nawykowe to 1-2% powyższej populacji. Wdrożenie kompletnej diagnostyki pozwala na określenie przyczyny poronień w około 70% przypadków. Rodzaj wdrażanego leczenia determinowany jest przez wyniki badań diagnostycznych.

Kod N92.6 według opisu klasyfikacji dostępnej na stronach WHO obejmuje następujące wskazania: nieregularne krwawienie BNO (BNO – bliżej nie określone) oraz nieregularne miesiączki BNO. Kod N92.6 nie obejmuje natomiast następujących wskazań: nieregularne miesiączki z przedłużonymi przerwami międzymiesiączkowymi lub skąpym krwawieniem (N91.3-N91.5) oraz nieregularne miesiączki z skróconymi przerwami międzymiesiączkowymi lub nadmiernym krwawieniem (N92.1). Szacuje się, że około 20% skierowań od lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do specjalisty ginekologa związanych jest z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy.

Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Progesteron w produkcie Luteina[®]/Luteina 50[®] jest syntetycznie otrzymanym naturalnym hormonem ciała żółtego jajnika. Metabolizm progesteronu podjęzykowego odbywa się głównie w wątrobie (ok. 90% podlega efektowi pierwszego przejścia). Natomiast progesteron podawany dopochwowo wnika bezpośrednio do naczyń krwionośnych omijając metabolizm wątrobowy.

Aktualnie produkty lecznicze Luteina[®] i Luteina 50[®] znajdują się na wykazie leków refundowanych (stan na dzień 11.04.2012 r.) z odpłatnością ryczałtową (grupa limitowa: 65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo) do stosowania we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Substancja czynna	Nazwa produktu	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	KD	WLR	Podmiot odpowiedzialny
Progesteron	Luteina [®]	tabletki dopochwowe	50 mg	30 tabl.	Rp	tak	Adamed Sp. z o.o.
	Luteina 50 [®]	tabletki podjęzykowe	50 mg	30 tabl.	Rp	tak	Adamed Sp. z o.o.

Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Substancja czynna	Nazwa produktu	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Wykaz leków refundowanych	Podmiot odpowiedzialny
Lynestrenol	Orgametril [®]	tabletki	5 mg	30 tabl.	tak	N.V. Organon
Medroksyprogesteron	Provera [®]	tabletki	5 mg	30 tabl.	tak	Pfizer Europe MA EEIG
			10 mg		tak	

Analiza kliniczna



[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]



Rekomendacje kliniczne dotyczące przedmiotowej technologii

Poronienia nawykowe: pozytywna (PTG), pozytywna z ograniczeniami/negatywna (ESHRE), negatywna (RCOG, WHO, NVOG);

Poronienia zagrażające: pozytywna z ograniczeniami (PTG), negatywna (WHO);

Nieregularne miesiączki: brak dokładnie w przedmiotowym wskazaniu.

Rekomendacje finansowe dotyczące przedmiotowej technologii

Poronienia nawykowe, poronienia zagrażające: pozytywna (HAS);

Nieregularne miesiączki: pozytywna (HAS).

Status i warunki finansowania poza Polską

Tabletki podawane drogą dopochwową: refundacja – Dania; brak refundacji – Słowacja, Czechy;

Kapsułki: refundacja – Słowacja, Czechy, Grecja, Włochy, Francja, Niemcy;

Żel: refundacja – Słowacja, Czechy, Włochy, Francja;

Krem: refundacja – Włochy.

8. Spis tabel

Tabela 1. Informacje o produktach alternatywnych stosowanych w analizowanych wskazaniach.	11
[REDACTED]	12
Tabela 3. Informacje o produktach Luteina.	12
Tabela 4. Wskazania, w których produkty lecznicze Luteina mogą być stosowane zgodnie z ChPL.	14
Tabela 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu.	17
Tabela 6. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić progesteron	17
Tabela 7. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
Tabela 8. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
Tabela 9. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
Tabela 10. Stanowisko RK dotyczące zasadności finansowania produktu leczniczego Duphaston [®] (dydrogesteron) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających.....	19
Tabela 11. Wykaz odnalezionych rekomendacji dotyczących stosowania progesteronu w leczeniu poronień nawykowych i zagrażających.	21
Tabela 12. Wykaz odnalezionych rekomendacji dotyczących stosowania progesteronu w leczeniu zaburzeń cyklu miesięczkowego.....	21
Tabela 13. Informacje dotyczące finansowania przedmiotowej technologii oraz komparatorów na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.	25
Tabela 14. Informacje dotyczące finansowania w przeliczeniu na DDD przedmiotowej technologii oraz komparatorów na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.	25
Tabela 15. Ilości wydanego leku oraz kwoty refundacji produktu leczniczego Luteina oraz technologii opcjonalnych; na podstawie Komunikatu DGL NFZ.	26
Tabela 16. Stan finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych poza Polską.....	27
[REDACTED]	28
[REDACTED]	28
[REDACTED]	31
[REDACTED]	33
[REDACTED]	35
[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
[REDACTED]	42
[REDACTED]	43

[Redacted]	43
Tabela 28. Metodyka i wyniki przeglądu systematycznego badań RCT opublikowanego po zakończeniu przeprowadzania analizy klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (<i>Wahabi 2011</i> ¹³).	45
Tabela 29. Działania niepożądane stosowania produktu leczniczego Luteina [®] opisane w ChPL.	47
Tabela 30. Działania niepożądane progesteronu wymienione w Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.	47
[Redacted]	47
[Redacted]	48
[Redacted]	50
[Redacted]	50
[Redacted]	51
[Redacted]	51
[Redacted]	52
[Redacted]	53
[Redacted]	53
[Redacted]	54
[Redacted]	56
[Redacted]	58
[Redacted]	59
[Redacted]	60

9. Piśmiennictwo

Wytyczne kliniczne

1. Diagnostyka i terapia w przypadku poronień nawracających w I i II trymestrze ciąży. Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists nr 17, kwiecień 2011. (tłumaczył Brużewicz S. z The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 17, April 2011 www.rcog.org.uk). Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo 2011/05. (<http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=61700&print=1>; ostatni dostęp 23.03.2012r.)
2. Diagnostyka i terapia w przypadku poronień nawracających w I i II trymestrze ciąży. Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists nr 17, kwiecień 2011. (tłumaczył Brużewicz S. z The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 17, April 2011 www.rcog.org.uk). Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo 2011/05. (<http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=61700&print=1>; ostatni dostęp 23.03.2012r.)
3. The Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG). Guideline recurrent miscarriage. The Netherlands: The Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG); 2007 Aug 06. 20 p. (http://nvog-documenten.nl/richtlijn/item/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=750, <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14571> ostatni dostęp 23/03.2012r.)
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding, NICE clinical guideline 44, Issue date: January 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44NICEGuideline.pdf> ostatni dostęp 23/03.2012r.)
5. Thach TS. Progesterone for preventing miscarriage : RHL commentary (last revised: 2 February 2009). *The WHO Reproductive Health Library*; Geneva: World Health Organization. http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/miscarriage/cd003511_thacht/en/index.html ostatni dostęp 27.03.2012r.
6. Thach TS. Progesterone for preventing miscarriage: RHL commentary (last revised: 8 March 2006). *The WHO Reproductive Health Library*; Geneva: World Health Organization. http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/miscarriage/ttcom/en/ ostatni dostęp 27.03.2012r.
7. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro. <http://spin.org.pl/rekomendacje-ptg-poloznictwo/ciaza-po-in-vitro/>.

Opracowania wtórne (w tym przeglądy systematyczne)

[Redacted text block]

13. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD005943. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2033921.pdf>

Stanowisko RK

53. Stanowisko nr 68/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania dydrogesteronu (Duphaston[®]) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających.

http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_68_19_2008_-_dydrogesteron_Duphaston.pdf

Inne źródła wykorzystane w niniejszym raporcie

54. System Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej, Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70 (ostatni dostęp 13.04.2012r.)

55. Światowa Organizacja Zdrowia. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (ostatni dostęp 13.04.2012r.)

56. (Bieber 2006) Kutteh WH, Stephenson MD, Poronienia nawykowe. Rozdział 55, str. 829- 834. Podręcznik Ginekologia kliniczna. Elsevier Urban&Partner.

57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151> (ostatni dostęp 13.04.2012r.)

58. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikaty DGL, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2> (ostatni dostęp 16.04.2012r.)

10. Załączniki

AW-1. Korespondencja – MZ.

1a. Pismo [REDAKTOWANE] z dnia 1 września 2009 r. znak: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09 – zlecenie oceny

1b. Pismo [REDAKTOWANE] z dnia 21 października 2009 r. znak: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09 – modyfikacja zlecenia oceny

1c. pismo AOTM znak: AOTM/1348/OT/073/141/10/ACH prośba skierowana do [REDAKTOWANE] o zajęcia stanowiska odnośnie wskazań które mają być przedmiotem wniosku

1d. Pismo [REDAKTOWANE] z dnia 4 maja 2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-255/GB/10 ograniczenie zakresu oceny

1e. Pismo [REDAKTOWANE] z dnia 28 grudnia 2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-360/GB/10 przesłanie analiz HTA

AW-2. Korespondencja – NFZ.

pismo AOTM znak: AOTM/1489/OT/760/3/12/JM

AW-8. Zespół Ekspertów w składzie Bomba-Opoń D, Czajkowski K, Karowicz-Bilińska A, Nowak-Markwitz E, Oszukowski P, Paszkowski T, Pawelczyk L, Poręba R, Spaczyński M, Wielgoś M, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie. Ginekol Pol. 2012, 83, 76-79.

AW-9. Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG17recurrentmiscarriage.pdf> (ostatni dostęp 28.03.2012r.)

AW-10. Wytyczne Holenderskiego Stowarzyszenia Ginekologów i Położników (NVOG).

AW-11. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE), <http://humrep.oxfordjournals.org/content/21/9/2216.full.pdf> (ostatni dostęp 28.03.2012r.)

AW-12. Wytyczne Sri Lanki (Sri Lanka College of Obstetricians & Gynaecologists) <http://www.gfmer.ch/SRH-Course-2010/national-guidelines/pdf/Management-Abnormal-Uterine-Bleeding-SLCOG.pdf> (ostatni dostęp 28.03.2012r.)

AW-13. Wytyczne National Collaborating Centre for Women's and Children's Health <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf> (ostatni dostęp 28.03.2012r.)

AW-14. Rekomendacja finansowa HAS 2004, 2009, 2010

AW-15. Rekomendacja finansowa PTAC 2004

AW-16. ChPL_Luteina_dopochwowe

AW-17. ChPL_Luteina_podjęzykowa

AW-18. Pismo URPL dotyczące wycofania produktu leczniczego Kaprogest[®]

AW-19. Strategia wyszukiwania (AOTM)

AW-20. Ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM 2009

AW-21. Pismo [REDAKTOWANE] z dnia 12 kwietnia 2012 r. przekazujące dane na temat refundacji w innych krajach i tajemnicy przedsiębiorstwa.

AW-22.

22a. model podmiotu odpowiedzialnego z uaktualnionymi danymi „CMA BIA Luteina 22.09.2010_akt”

22b. arkusz z danymi dotyczącymi finansowanych produktów leczniczych „BIA_Leki”