

Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2013

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

[Redacted text block]

4.2		
4.2.1	Wskazania.....	37
4.2.2	Dawkowanie i sposób podania	37
4.2.3	Przeciwwskazania	37
4.2.4	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	37
4.2.5	Działania niepożądane.....	38
5	Efekty zdrowotne.....	39
6	Rekomendacje finansowe.....	40
7	Obecny stan finansowania.....	43
8	Problem decyzyjny wg PICO	47
9	ANEKS	48
9.1	Kryteria włączenie i wyłączenia z programu Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016.....	48
9.2	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	50
	SPIS TABEL.....	52
	SPIS RYCIN.....	53
	PIŚMIENNICTWO.....	54

WYKAZ SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ART	techniki wspomaganego rozrodu (ang. <i>Assisted Reproduction Techniques</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
COH	kontrolowana stymulacja jajników (ang. <i>Controlled Ovarian Hyperstimulation</i>)
ESHRE	Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ang. <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>)
FSH	hormon folikulotropowy/ folikulotropina (ang. <i>Follicle Stimulating Hormone</i>)
rFSH	rekombinowana ludzka folikulotropina (ang. <i>Recombinant Follicle Stimulating Hormone</i>)
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę/gonadoliberyna (ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
hCG	gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human Chorionic Gonadotropin</i>)
hMG	menotropina, ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. <i>human Menopausal Gonadotropin</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe (ang. <i>In Vitro Fertilization</i>)
IUI	inseminacja domaciczna (ang. <i>Intrauterine Insemination</i>)
LH	hormon luteinizujący/lutropina (ang. <i>Luteinizing Hormone</i>)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OHSS	zespół hiperstymulacji jajników (ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i>)
PCOS	zespół wielotorbielowatych jajników, zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>)
PESA	przeziębna aspiracja plemników z najądrza (ang. <i>Pericuteanus Epididymis Sperm Aspiration</i>)
TESA	ekstrakcja plemników z jądra (ang. <i>Testicular Sperm Extraction</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania ganireliksu (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Niepłodność wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jest to choroba układu rozrodczego określona jako niezdolność do zajścia w ciążę pomimo co najmniej 12 miesięcy regularnego współżycia seksualnego, bez stosowania środków antykoncepcyjnych. Niepłodność można podzielić na pierwotną, gdy występuje u pary, która nigdy nie miała dziecka, oraz wtórną, gdy niezdolność do poczęcia dziecka występuje po poprzedniej ciąży.¹ Ze względu na duży zasięg problemu niepłodność została uznana przez WHO za chorobę społeczną.⁴

2.2 Epidemiologia

Wg danych WHO ok. 60-80 mln par na całym świecie dotyka problem niepłodności. W krajach wysokorozwiniętych częstość występowania niepłodności szacuje się na 10-12% populacji. Według danych Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE, ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) na świecie problemy z zajściem w ciążę ma 9% kobiet w wieku 20-44 lat.²

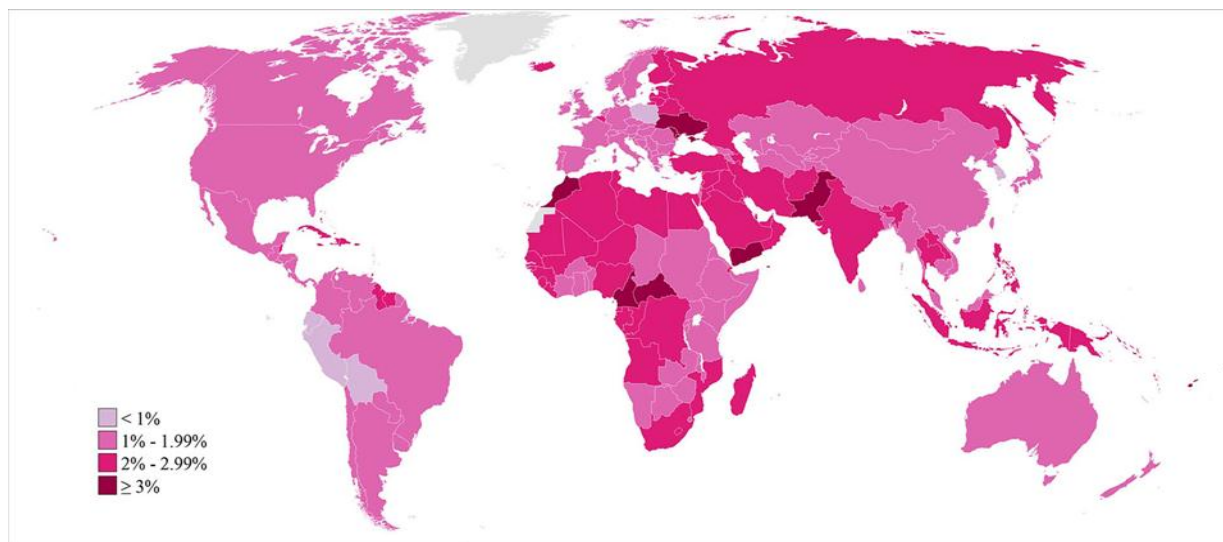
W badaniu przeprowadzonym przez Mascarenhasa i wsp. oceniającym częstość występowania niepłodności w latach 1990-2010 w 101 krajach na podstawie 277 badań demograficznych wykazano, że w 2010 roku, wśród kobiet w wieku 20-44 lat współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 1,9% nie było w stanie urodzić po raz pierwszy żywego dziecka (niepłodność pierwotna; 95%CI: 1,7; 2,2), a 10,5% kobiet nie było w stanie urodzić kolejnego dziecka (niepłodność wtórna; 95%CI: 9,5; 11,7). Częstość występowania niepłodności była podobna w roku 1990 i 2010.³

Zgodnie z wynikami powyższego badania częstość występowania niepłodności pierwotnej i wtórnej zmienia się wraz z wiekiem. W 2010 roku niepłodność pierwotna występowała częściej wśród kobiet w wieku 20-24 lat (2,7%, 95%CI: 2,4; 3,0), w porównaniu z częstością występowania wśród kobiet w wieku 25-29 lat (2,0%, 95%CI: 1,8; 2,2) oraz w wieku 30-44 lat (od 1,6% do 1,7%). Natomiast częstość występowania niepłodności wtórnej gwałtownie wzrastała wraz z wiekiem, od 2,6% (95%CI: 2,3; 3,0) u kobiet w wieku 20-24 lat do 27,1% (95%CI: 24,7; 29,9) u kobiet w wieku 40-44 lat.³

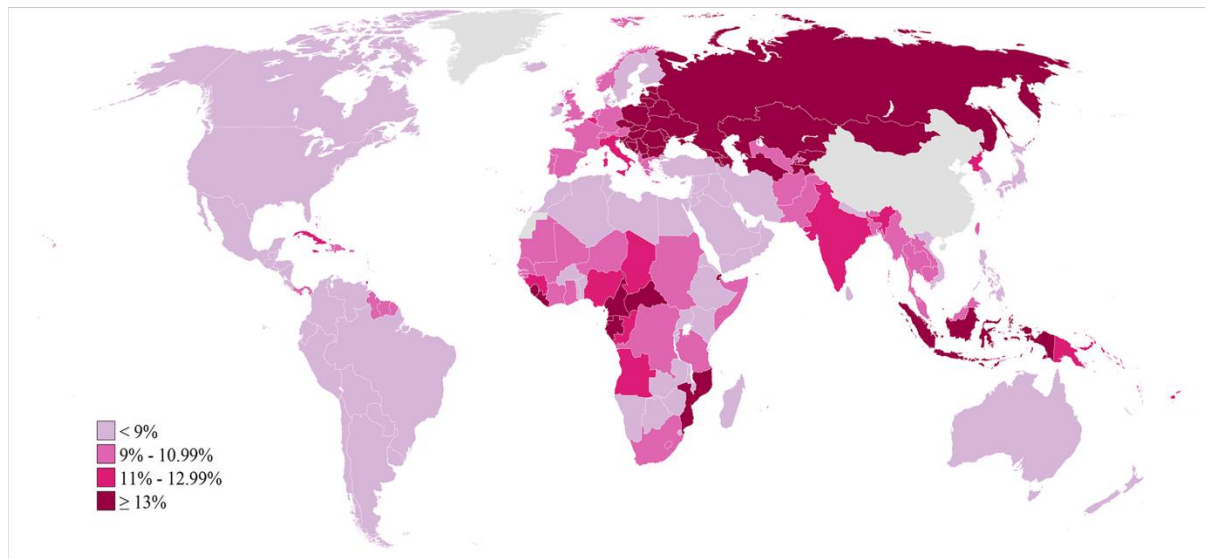
Częstość występowania niepłodności pierwotnej i wtórnej różni się w zależności od regionu świata. W 2010 roku najniższe szacunkowe częstości występowania niepłodności pierwotnej obserwowano w krajach o średnim dochodzie w Ameryce Łacińskiej (Peru, Boliwia, Ekwador, Salwador; 0,8-1,0%), a także w Polsce, Kenii i Korei (0,9-1,0%). Najwyższe częstości występowały w 13 krajach Europy wschodniej, Afryki północnej/bliskiego wschodu, Oceanii i Afryki subsaharyjskiej (Ryc. 1). Natomiast w 2010 roku częstości występowania niepłodności wtórnej <6% obserwowano w 8 krajach: Rwan-

dzie, Jordanii, Peru, USA, Boliwii, Egipcie, Tunezji i Wietnamie. Częstości >16% obserwowano natomiast w 19 krajach w centralnej/wschodniej Europie i centralnej Azji oraz w 4 krajach w Afryce subsaharyjskiej (Ryc. 2).³

Ryc. 1. Częstość występowania niepłodności pierwotnej wśród kobiet współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 2010 r. (źródło: Mascarenhas 2012).³



Ryc. 2. Częstość występowania niepłodności wtórnej wśród kobiet współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 2010 r. (źródło: Mascarenhas 2012).³



Według oszacowań Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego niepłodność w Polsce dotyczy około 1,5 mln par w wieku reprodukcyjnym, a około 60% z nich wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego.¹³

W programie lekowym dla miasta Częstochowy podano, że liczba niepłodnych par w Polsce wynosi ok. 1,2 - 1,3 mln, a około 25 tysięcy par rocznie wymaga leczenia meto-

dami IVF (zapłodnienie pozaustrojowe, ang. *In Vitro Fertilisation*)/ICSI (docytoplazmatyczna iniekcja plemnika, ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*).⁴ Odsetek ten obliczono na podstawie danych statystycznych [iloczyn wielkości populacji niepłodnej (1,3 mln par) x odsetek par wymagających leczenia IVF/ICSI (2%)] oraz danych porównawczych pochodzących z innych krajów i regionów (Czechy, Skandynawia), gdzie zapotrzebowanie na leczenie IVF/ICSI ocenia się na 600-800 cykli/mln mieszkańców. W przypadku Częstochowy (238 tysięcy mieszkańców), wielkość niepłodnej populacji została oszacowana na około 8 000 par, zaś wielkość populacji wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI - na około 160 par.⁴

2.3 Patogeneza i etiologia

Według wytycznych National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2013 roku do przyczyn niepłodności należą:

- zaburzenia owulacji (25%),
- uszkodzenia jajowodów (20%),
- czynniki powodujące niepłodność męską (30%),
- wady rozwojowe macicy (10%),
- niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (25%).¹⁵

Zmiany społeczne, czynniki socjoekonomiczne przyczyniają się do przesunięcia wieku kobiet i mężczyzn planujących pierwsze dziecko i wiążą się z ryzykiem narastania problemu niepłodności. Wiek kobiety jest najsilniejszym czynnikiem wpływającym na płodność, w nieco mniejszym stopniu dotyczy to mężczyzn.^{5,6} W populacji kobiet poniżej 30. roku życia ryzyko niepłodności nie przekracza 10%. Wyraźny wzrost ryzyka niepłodności zauważalny jest po 35 roku życia, wtedy niepłodność dotyka 15% kobiet. Natomiast po 40. roku życia odsetek niepłodnych kobiet jest największy i wynosi 30%.^{7,8}

Innymi czynnikami, które zmniejszają szanse na zajście w ciążę są:

- palenie tytoniu,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- napoje zawierające kofeinę (kawa, herbata, cola),
- otyłość (wskaźnik masy ciała, BMI ≥ 30 zmniejsza szanse na zajście w ciążę),
- niska masa ciała (BMI < 19 zmniejsza szanse na zajście w ciążę),
- ciasna bielizna u mężczyzn (ze względu na podwyższoną temperaturę moszny),
- rodzaj wykonywanej pracy.¹⁵

2.4 Klasyfikacja

Pod względem klinicznym niepłodność można podzielić na:

- niepłodność bezwzględną, występującą w od 7% do 15% przypadków, stanowiącą bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadkach ich niepowodzenia, technik rozrodu wspomaganego medycznie.⁹

2.5 Objawy

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka. Para zmagająca się z trudnościami z zajściem w ciążę zwykle doświadcza kryzysu w związku, częściej obserwuje się zaburzenia nastroju. Aspekt psychologiczny niepłodności sam w sobie jest czynnikiem mogącym negatywnie wpływać na płodność i skuteczność stosowanych metod leczniczych oraz działa demotywująco na część par, przyczyniając się do odkładania kolejnych etapów leczenia.⁷

Pary objęte niepłodnością znacznie częściej dotknięte są depresją, zaburzeniami relacji społecznych i znacznie wyższym ryzykiem rozwodu w porównaniu par posiadających dzieci. Niepłodność może prowadzić do wystąpienia wielu innych problemów zdrowotnych, takich jak nerwica, bezsenność i choroby psychosomatyczne, które mogą skutkować obniżoną samooceną oraz zmniejszoną produktywnością.⁹

2.6 Diagnostyka

Wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki niepłodnych par jest roczny okres oczekiwania na ciążę pomimo współżycia bez stosowania antykoncepcji. Wcześniejszą diagnostykę należy rozważyć w przypadku, gdy wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo-, nie występuje menstruacja, istnieje podejrzenie endometriozy lub innej patologii narządu rodowego oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności.¹³

Celem przeprowadzanej diagnostyki powinno być ustalenie przyczyn niemożności zajścia w ciążę, rokowania, co do możliwości ciąży samoistnej, a także ustalenie planu postępowania terapeutycznego.¹³

Badania zaburzeń płodności obejmują:

- badanie nasienia (objętość nasienia, pH, stężenie plemników, całkowita liczba plemników, całkowita ruchliwość, żywotność plemników, morfologia plemników);
- PCTest tzw. „test po stosunku”;
- badania rezerwy jajnikowej;
- regularność cyklu miesięczkowego;
- badanie poziomu prolaktyny;

- badania czynnościowe tarczycy;
- biopsja endometrium;
- badanie w kierunku wykluczenia nieprawidłowości w budowie jajowodów i macicy;
- ocena podatności na zakażenia;
- badania w kierunku raka szyjki macicy;
- badania przesiewowe *Chlamydia trachomatis*.¹⁵

2.7 Leczenie

Po ustaleniu przyczyn niepłodności można zastosować leczenie, które zgodnie z wytycznymi NICE z 2013 roku dzieli się na 3 grupy:

- standardowe metody przywrócenia płodności (np.: zastosowanie leków stymulujących jajczkowanie);
- chirurgiczne metody przywrócenia płodności (np.: laparoskopowe usunięcie ognisk i torbieli endometrialnych);
- techniki wspomaganego rozrodu (ang. *assisted reproduction techniques*, ART).¹⁵

Techniki wspomaganego rozrodu to grupa różnorodnych metod terapeutycznych mających na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenie nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzewanie kosmówki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemienienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy.¹⁰

Technik wspomaganego rozrodu można podzielić na:

1. proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:
 - inseminacja domaciczna (IUI, ang. *Intrauterine Insemination*)
2. zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:
 - zapłodnienie *in vitro* (IVF, ang. *In Vitro Fertilisation*),
 - mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej (ICSI, ang. *Intra-Cytoplasmic Sperm Injection*)
 - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).⁹

Techniki zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ICSI) wymagają farmakologicznej stymulacji jajczkowania, co ma na celu umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych. W niektórych przypadkach stymulację owulacji przeprowadza się przed inseminacją domaciczną za pomocą cytrynianu klomifenu lub preparatów FSH.¹³

Podczas stymulacji hormonalnej stosowane są 2 rodzaje leków. W pierwszym okresie pacjentka przyjmuje analogi hormonu podwzgórzowego (agoniści lub antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę, GnRH), których działanie polega na zahamowaniu

wydzielania hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę mózgową. Następnie włączane jest leczenie gonadotropinami, które mają za-stymulować wzrost pęcherzyków jajnikowych oraz aktywizację endometrium do za-gnieźdzenia się zarodka. Stymulacja hormonalna zostaje zakończona w momencie, gdy pęcherzyki jajnikowe osiągają odpowiednią wielkość ok. 17-20 mm, co skutkuje poda-niem gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human Chorionic Gonadotropin*) powodują-cej uwolnienie się komórek jajowych do płynu w pęcherzykach Graafa.¹¹ W zależności od wieku pacjentki, poziomu FSH w surowicy krwi oraz obrazu jajników w USG zalecany jest jeden z trzech schematów:

- protokół krótki z agonistami GnRH, w którym agonistę GnRH podaje się od 1 dnia cyklu, a gonadotropiny od 2 dnia cyklu;
- protokół długi z agonistami GnRH, w którym agonistę GnRH podaje się od poło-wy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włącza się po miesiączce, po uzyskaniu desyngbilizacji przysadki mózgowej;
- protokół z antagonistami GnRH włączanymi w 6. dniu cyklu stymulowanego go-nadotropinami.¹³

Należy zaznaczyć, że indukcja owulacji wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu hiper-stymulacji jajników (OHSS), gdy stężenie estradiolu przekracza 3000 pg/ml i w jajniku są bardzo liczne pęcherzyki. Metodami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia OHSS są:

- odczekanie - bez podawania gonadotropin, do czasu obniżenia stężenia estradio-lu;
- podanie po punkcji antagonistów receptora D2;
- odstąpienie od przeniesienia zarodków do macicy wraz z zamrożeniem blasto-cyst;
- zakończenie cyklu bez podawania hCG.¹³

2.7.1 Indukcja owulacji w technikach rozrodu wspomaganego medycznie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w stymu-lacji owulacji w procedurach wspomaganego rozrodu, z wyszczególnieniem indukcji mnogiego jajczkowania przeszukano bazy medyczne Medline, Embase i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej.

2.7.1.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzy-stwa Medycyny Rozrodu (2011, 2012)^{12,13}

A. Stymulacja monoowulacji

Farmakologiczna indukcja monoowulacji jest wskazana u kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zajść w ciążę. Przed przystąpieniem do stymulacji jajecz-kowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika oraz unormowa-

nia masy ciała pacjentki. Konieczna jest również ocena drożności jajowodów oraz nasienia partnera.

Stymulacja owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania. U pacjentek z hiperprolaktyniemią stosuje się leki z grupy agonistów receptora dopaminy (D2). U pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) zalecany jest cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczzone preparaty moczopochodne gonadotropin menopauzalnych. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy może być wskazane podanie metforminy. Inne preparaty, takie jak: tamoksifen, inhibitory aromatazy (letrozol) nie są rekomendowane ze względu na brak rejestracji. U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (hypogonadyzm hypogonadotropowy) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH.

B. Stymulacja hiperowulacji

Stymulacja jajników podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia jest postępowaniem z wyboru. Zapewnia to optymalną szansę na ciążę. Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym (bez stymulacji hormonalnej) nie powinno być proponowane ze względu na niską szansę powodzenia procedury.

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są następujące protokoły stymulacyjne:

- protokół krótki z agonistami GnRH,
- protokół długi z agonistami GnRH,
- protokół z antagonistami GnRH.

Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wybór protokołu stymulacyjnego jest sprawą indywidualną i powinien być podjęty po analizie m.in.: wieku pacjentki, rezerwy jajnikowej, świadomości pacjentki o korzyściach i wadach proponowanego protokołu, przewidywanej szansy na ciążę, ewentualnych wyników poprzednich stymulacji i czynników ekonomicznych.

Ogólne zasady podczas wyboru protokołu stymulacyjnego:

1. Kobiety o gorszym rokowanie na zajście w ciążę, u których:
 - a) jest mała rezerwa jajnikowa i maleje reaktywność jajnika na gonadotropiny (kobiety powyżej 37 roku życia, palące),
 - b) uzyskuje się mniej prawidłowych komórek jajowych, niższe odsetki zapłodnień oraz mało lub wcale zarodków o prawidłowym potencjale rozwojowym.

U tych kobiet dobre wyniki leczenia można uzyskać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. Dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin z aktywnością LH.

2. Dawkę początkową gonadotropin można ustalić na podstawie następujących kryteriów:
 - a) Pacjentki niepalące, w wieku 30-35 lat, o prawidłowej masie ciała, z wartościami FSH poniżej 10 j.m./l, z prawidłową liczbą pęcherzyków antralnych (5-10 w jajniku) - zalecana dawka 150 j.m. gonadotropin dziennie.
 - b) Pacjentki niepalące, w wieku poniżej 30 lat, BMI poniżej 19, powyżej 10 pęcherzyków antralnych w jajniku mogą mieć zmniejszoną początkową dawkę gonadotropin o 20 – 50%.
 - c) Kobiety starsze, z nadwagą, palące papierosy lub z mniejszą od przeciętnej liczbą pęcherzyków antralnych mogą mieć zwiększoną wyjściową dawkę gonadotropin o 50%.
 - d) Dawka gonadotropin może być modyfikowana po 6 -7 dniach stymulacji.
3. U pacjentek z endometriozą można rozważyć wcześniejsze (do 3 miesięcy) zablokowanie czynności osi podwzgórze – przysadka – jajnik agonistą GnRH w tzw. protokole ultradługim, a następnie rozpocząć stymulację gonadotropinami.

W protokołach stymulacyjnych stosowane są następujące leki:

1. Agoniści gonadoliberyny (GnRH)
 - a) preparaty krótko działające (najczęściej jednodniowe)
 - b) preparaty długo działające (najczęściej miesięczne)
2. Antagoniści gonadoliberyny
 - a) preparaty jednodniowe
 - b) preparaty działające 4 dni
3. Leki stymulujące wzrost pęcherzyków w jajnikach (gonadotropiny)
 - a) uzyskane metodą rekombinacji genetycznej
 - preparaty rFSH
 - preparaty rLH
 - preparaty mieszane rFSH i rLH
 - b) gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie
 - FSH
 - mieszane preparaty FSH i o aktywności LH
4. Leki wywołujące „farmakologiczny pik LH”
 - a) uzyskane metodą rekombinacji genetycznej (rhCG)
 - b) uzyskane z moczu kobiet ciężarnych (hCG)
 - c) agoniści GnRH w cyklach z antagonistą GnRH

W stymulacji jajczkowania podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia należy zastosować leki zgodne z wybranym protokołem stymulacyjnym i doświadczeniem lekarza prowadzącego leczenie. Nie wykazano jednoznacznej przewagi konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi we wszystkich protokołach stymulacyjnych. W związku z tym podczas wyboru preparatu należy uwzględnić indywidualną sytuację kliniczną, wygodę stosowania i koszty leczenia.

2.7.1.2 Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE, 2008)¹⁴

A. Indukcja owulacji

Indukcja owulacji ma na celu przywrócenie płodności u kobiet bez owulacji. Stymulację owulacji można zaproponować po przeanalizowaniu innych możliwych czynników wpływających na płodność, t.j. czynnik męski, czynniki powiązane z miednicą, masa ciała, zaburzenia odżywiania, stres lub nadmierne ćwiczenia. Przed przystąpieniem do stymulacji owulacji, należy wykonać co najmniej jedno badanie nasienia partnera pacjentki oraz sprawdzić drożność jajowodów. Jeżeli nie ma żadnych problemów z miednicą lub jajowodami, można przeprowadzić 3 cykle indukcji owulacji przed sprawdzeniem drożności jajowodów.

W przypadku występowania zaburzeń owulacji, rekomendowane jest zgodnie z etiologią:

1. Kobietom z niskim lub wysokim BMI na początku powinno być zaoferowane poradnictwo w zakresie nawyków żywieniowych i radzenia sobie ze stresem. Jest to również ważne dla osób cierpiących na zespół policystycznych jajników, u których może nastąpić wznowienie owulacji wraz z utratą wagi.
2. Cytrynian klomifenu pozostaje pierwszą linią leczenia i może być podawany do 12 miesięcy. Pacjentki należy poinformować o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. U kobiet z cyklami bezowulacyjnymi z zespołem policystycznych jajników i BMI>25, które nie odpowiedziały na leczenie klomifenem w monoterapii, można dodatkowo zaoferować metforminę.
3. Terapia gonadotropinami jest odpowiednia dla kobiet, u których nie uzyskano owulacji lub ciąży za pomocą terapii antyestrogenowej (cytrynian klomifenu), lub z niewydolnością lub zaburzeniem podwzgórza. Dla tej ostatniej grupy odpowiednia jest również terapia pulsacyjna hormonem uwalniającym hormon luteinizujący (LHRH), która związana jest z mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej. Niemniej jednak, każdy ośrodek przeprowadzający indukcję jajczkowania przy użyciu gonadotropin powinien posiadać urządzenia do regularnego monitorowania ultradźwiękami, i doświadczenie w monitorowaniu takich cykli.
4. Kobietom z hiperprolaktynemią należy zaoferować leczenie agonistą dopaminy, takim jak bromokryptyna lub karbegoлина po sprawdzeniu czynności tarczycy i uregulowaniu wszelkich anomalii.

B. Inseminacja domaciczna

Powodzenie procedury inseminacji domacicznej można osiągnąć po łagodnej stymulacji jajników, w wyniku której osiągnięty zostanie wzrost maksymalnie dwóch lub trzech pęcherzyków jajnikowych. Jeżeli w wyniku stymulacji jajników dojdzie do wzrostu ponad trzech pęcherzyków należy zaniechać przeprowadzenia procedury, ze względu na większe ryzyko ciąży mnogiej.

2.7.1.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2013)¹⁵

Poniżej przedstawiono rekomendacje NICE dotyczące indukcji owulacji:

1. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa – podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) do indukcji owulacji należy zaproponować pulsacyjne podawanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub gonadotropin z aktywnością hormonu luteinizującego.
2. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka – głównie zespół policystycznych jajników) należy zaproponować leczenie cytrynianem kłomifenu, metforminą lub ich kombinacją. Kobietom przyjmującym cytrynian kłomifenu należy zaoferować monitorowanie ultradźwiękami podczas co najmniej pierwszego cyklu leczenia, aby upewnić się, że otrzymują dawkę, która minimalizuje ryzyko ciąży mnogiej. Leczenie cytrynianem kłomifenu nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy. Kobiety przyjmujące metforminę powinny być poinformowane o efektach ubocznych związanych z jej stosowaniem (t.j.: nudności, wymioty oraz inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe).
3. W przypadku kobiet z zaburzeniami owulacji typu II, u których cytrynian kłomifenu okazał się nieskuteczny, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia II linii, w zależności od sytuacji klinicznej i preferencji pacjentki: kauteryzacja jajników (ang. *ovarian drilling*) lub leczenie skojarzone cytrynianem kłomifenu i metforminą, jeśli nie było oferowane jako leczenie pierwszej linii lub leczenie gonadotropinami.
4. Kobietom z zespołem policystycznych jajników leczonych gonadotropinami nie należy oferować jednoczesnego leczenia agonistami GnRH, ponieważ takie leczenie nie wpływa na zwiększenie odsetka ciąż, a jest związane z większym ryzykiem zespołu hiperstymulacji jajników.
5. Kobiety z zaburzeniami jajczkowania z powodu hiperprolaktynemii powinny otrzymać leczenie agonistami dopaminy, takimi jak bromokryptyna. Należy wziąć pod uwagę bezpieczeństwo stosowania w ciąży i minimalizację kosztów leczenia.
6. Monitorowanie indukcji owulacji podczas terapii gonadotropinami: kobiety, którym proponowana jest indukcja owulacji przy użyciu gonadotropin, powinny być poinformowane o ryzyku ciąży mnogiej i zespołu hiperstymulacji jajników przed rozpoczęciem leczenia. Ocena wielkości pęcherzyków jajnikowych i ich liczby w badaniu USG powinna stanowić integralną część terapii gonadotropinami, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciąż wielopłodowych i zespołu hiperstymulacji jajników.
7. Stymulacja owulacji przed IVF: w celu uniknięcia przedwczesnego wyrzutu hormonu luteinizującego podczas cykli IVF stymulowanych gonadotropinami należy zastosować leki z grupy agonistów lub antagonistów GnRH zgodnie z protokołami stymulacji. Leczenie agonistami GnRH należy zaproponować wyłącznie pa-

cientkom z niskim ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS). Leki z grupy agonistów GnRH należy dawkować wg długiego protokołu stymulacji. Do stymulacji owulacji przed IVF należy zastosować gonadotropiny moczopochodne lub rekombinowane. Dawkę początkową FSH należy dobrać indywidualnie do pacjentki uwzględniając jej wiek, BMI, obecność policystycznych jajników, rezerwę jajnikową. Maksymalna dawka FSH nie powinna przekraczać 450 j.m./d. Podczas stymulacji jajników, do oceny skuteczności i bezpieczeństwa procedury, zalecane są badania USG (z pomiarem stężenia estradiolu lub bez).

2.7.1.4 Wytyczne Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, 2008)¹⁶

Interwencjami stosowanymi w indukcji owulacji, dla których na podstawie wystarczających dowodów wykazana została skuteczność w uzyskiwaniu większego odsetka ciąż i żywych urodzeń są: podawanie cytrynianu kłomifenu jako terapii pierwszego rzutu u kobiet z PCOS; podawanie metforminy w skojarzeniu z cytrynianem kłomifenu, u kobiet które nie uzyskały odpowiedzi na monoterapię kłomifenem. Brak wystarczających dowodów na temat innych interwencji stosowanych do stymulacji owulacji.

2.8 Rokowanie

Odsetek niepłodnych par zwiększa się od kilkadziesiątu lat, będąc najprawdopodobniej konsekwencją zmian współczesnego świata. Niepłodność jest szczególną chorobą, ponieważ dotyka młode osoby w okresie ich największej aktywności, wywiera silnie negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny, stan emocjonalny pary, jej funkcjonowanie społeczne i zawodowe.⁴

Wiek kobiety jest podstawowym czynnikiem ograniczającym potencjał rozrodczy. Najwyższa płodność kobiet przypada pomiędzy 20. a 25. rokiem życia, po czym powoli maleje. Po ukończeniu 35. roku życia płodność ulega gwałtownemu obniżeniu, zaś w wieku 45 lat prawdopodobieństwo urodzenia dziecka wynosi ok. 5% na cykl.¹⁷

Z badań wynika, że u 84% par współżyjących regularnie, bez stosowania metod antykoncepcyjnych, współżycie doprowadzi do poczęcia dziecka w ciągu jednego roku; u dalszych 8% par do poczęcia dojdzie w ciągu drugiego roku starań.⁴ Po upływie 2 lat regularnego współżycia 93% kobiet w wieku 18-32 lat zachodzi w ciążę.¹⁸

Oprócz wieku kobiety na płodność mają również wpływ inne czynniki m.in.: wzrost zachorowalności na choroby przenoszone drogą płciową (STD, ang. *sexually transmitted diseases*) – głównie w krajach rozwijających się, częsta zmiana partnerów seksualnych, wczesna inicjacja seksualna młodzieży, narażenie na duży stres w życiu codziennym.¹⁹

Leczeniem niepłodności z wykorzystaniem metod rozrodu wspomaganego medycznie zajmuje się obecnie w Polsce ok. 47 podmiotów leczniczych, z czego około 30 prowadzi

leczenie metodami zapłodnienia pozaustrojowego. Wysoki koszt przedmiotowych zabiegów czyni jednak świadczenia te niedostępnymi dla większości potrzebujących par.⁴

Zgodnie z programem „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”, którego realizację rozpoczęto od 1 lipca 2013, przy zakładanej skuteczności programu ok. 30% porodów w przeliczeniu na transfer zarodków, po 3 cyklach leczenia około 1 000 par nie doczeka się potomstwa. Niemniej istnieją dane wskazujące na to, że część z nich zostanie rodzicami w drodze adopcji bądź na skutek spontanicznej ciąży.²⁰

3 Interwencja – Ganireliks (Orgalutran®)

Informacje o leku ganireliks zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Orgalutran®.²¹

Nazwa międzynarodowa	Ganirelix
Nazwa handlowa	Orgalutran®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	hormony podwzgórza i przysadki oraz ich analogi, antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę (H01CC01)
Postać	roztwór do wstrzykiwań
Dawka	0,25 mg/0,5 ml roztworu umieszczonego w ampułko-strzykawce
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	17.05.2000 r. 17.05.2010 r.
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/00/130/001, 1 ampułko-strzykawka EU/1/00/130/002, 5 ampułko-strzykawek
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania

Ganireliks jest syntetycznym decapeptydem o silnym antagonistycznym działaniu w stosunku do naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Ganireliks poprzez konkurencyjne wiązanie z receptorami GnRH przysadki mózgowej moduluje oś podwzgórze–przysadka–jajnik. W wyniku tego wiązania następuje szybka, głęboka i odwracalna supresja endogennych gonadotropin, bez pierwotnej stymulacji, jak w przypadku stosowania agonistów GnRH.

3.1 Wskazania

Wskazaniami do stosowania ganireliksu (Orgalutran®) jest zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego (LH) u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników (ang. *controlled ovarian hyperstimulation*, COH) w programach wspomaganego rozrodu (ART).

W badaniach klinicznych ganireliks stosowano wraz z rekombinowaną ludzką folikulo-tropiną (rFSH) lub koryfolitropiną alfa, długotrwałym stymulantem pęcherzyka jajniko-wego.

3.2 Dawkowanie

Orgalutran® (0,25 mg) powinien być wstrzykiwany podskórnie raz na dobę, począwszy od 5/6 dnia podawania FSH lub koryfolitropiny alfa. Dzień rozpoczęcia podawania pro-duktu Orgalutran® zależy od uzyskanej reakcji jajników tj. liczby i wymiarów rosnących pęcherzyków jajnikowych i/lub stężenia krążącego estradiolu. Rozpoczęcie podawania produktu Orgalutran® można opóźnić w przypadku braku wzrostu pęcherzyka jajniko-wego, chociaż opierając się na doświadczeniu klinicznym wskazane jest rozpoczynanie podawania produktu Orgalutran® 5. lub 6. dnia stymulacji. Należy utrzymywać codzien-ne podawanie produktu Orgalutran® aż do dnia, w którym pęcherzyki będą miały od-powiednie wymiary. Ostateczne dojrzewanie pęcherzyków można uzyskać poprzez po-danie hCG.

Orgalutran® oraz FSH należy podawać w przybliżeniu w tym samym czasie. Produktów nie należy jednakże mieszać oraz należy stosować inne miejsca wstrzyknięć.

Termin ostatniego wstrzyknięcia

Ze względu na okres półtrwania ganireliksu, czas pomiędzy dwoma wstrzyknięciami produktu Orgalutran®, jak również czas pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem produktu Orgalutran® a wstrzyknięciem hCG nie powinien przekraczać 30 godzin, ponieważ w przeciwnym wypadku może dojść do przedwczesnego wyrzutu LH. W związku z tym podczas wykonywania wstrzykiwań produktu Orgalutran® rano, leczenie tym produktem należy kontynuować przez cały czas podawania gonadotropiny, włączając dzień wyzwala-nia owulacji. W przypadku wykonywania wstrzykiwań produktu Orgalutran® po południu, ostatnią dawkę produktu należy podać po południu w dniu poprzedzają-cym dzień wyzwala-nia owulacji.

3.3 Sposób podania

Produkt Orgalutran® należy podawać podskórnie, najlepiej w udo. Należy zmieniać miejsce podskórnego podawania produktu, aby uniknąć zaniku tkanki tłuszczowej. Pod-skórne wstrzyknięcie produktu Orgalutran® może wykonywać sama pacjentka lub jej partner, pod warunkiem uzyskania odpowiednich instrukcji od lekarza i dostępu do fa-chowej porady.

3.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania ganireliksu (Orgalutran®) są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

- nadwrażliwość na hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH) lub na jakikolwiek analog GnRH,
- umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek lub wątroby,
- ciąża lub okres karmienia piersią.

3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

1. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości już po podaniu pierwszej dawki produktu Orgalutran®. Z braku doświadczenia klinicznego leczenie produktem Orgalutran® nie jest zalecane u kobiet z ciężkimi stanami alergicznymi.
2. Podczas lub po stymulacji jajników może wystąpić zespół hiperstymulacji jajników (OHSS). Należy traktować go jako naturalnie występujące zagrożenie związane ze stymulacją gonadotropinową. Zespół hiperstymulacji jajników należy leczyć objawowo, np.: pozostaniem w łóżku, dożylną infuzją roztworów elektrolitowych lub koloidów oraz heparyną.
3. U kobiet niepłodnych leczonych metodami wspomaganego rozrodu, a zwłaszcza IVF może wzrosnąć ryzyko ciąży pozamacicznej, gdyż występują u nich często nieprawidłowości budowy jajowodów. W związku z tym ważne jest wczesne wykrycie ciąży wewnątrzmacicznej w badaniu ultrasonograficznym.
4. Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być większa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z różnymi cechami rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) i zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciąży mnogiej.
5. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Orgalutran® u kobiet o masie ciała poniżej 50 kg lub powyżej 90 kg.

3.6 Działania niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie działania niepożądane występujące u kobiet przyjmujących ganireliks (Orgalutran®) w badaniach klinicznych z użyciem rFSH do stymulacji jajników. Oczekuje się, że działania niepożądane ganireliksu (Orgalutran®) z użyciem koryfolitropiny alfa do stymulacji jajników będą podobne. Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości (bardzo rzadko <1/10000) określono na podstawie danych otrzymanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Tab. 1. Działania niepożądane ganireliksu (Orgalutran®) raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko (<1/10000)	nadwrażliwość (m.in. wysypka, obrzęk twarzy, duszność), którą zgłaszano już po podaniu pierwszej dawki produktu Orgalutran®; nasilenie istniejącego uprzednio wyprysku skórniego;
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100)	ból głowy;
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100)	nudności;
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często (≥1/10)	podrażnienia skóry w miejscu wstrzyknięcia (głównie zaczerwienienie, z obrzękiem lub bez niego);
Inne	Inne zgłaszane działania niepożądane związane są z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w programach wspomaganego rozrodu (ART) to: ból i napięcie w obrębie miednicy, zespół hiperstymulacji jajników, ciąża pozamaciczna i poronienie.	

3.6.1 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu (Orgalutran®) w programach wspomaganego rozrodu

W celu zidentyfikowania badań klinicznych ganireliksu stosowanego w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, przeprowadzono wstępne przeszukiwanie baz Medline, Embase i Cochrane. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[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]

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.³² Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- żywe urodzenia,
- ciążę w toku,
- ciążę żywą,
- ciążę kliniczną,
- ciążę biochemiczną,
- ciążę wielopłodową,
- poronienia.

Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi jajników na stymulację gonadotropinami (tj. liczba pobranych oocytów w ciągu jednego cyklu stymulacji jajczkowania, liczba i wielkość pęcherzyków itp.) oraz efektów dotyczących zarodków takich jak np. liczba zapłodnionych oocytów, jakość zarodków, nie będą uwzględnione w analizie klinicznej, ponieważ nie stanowią one istotnych klinicznie punktów końcowych.⁴¹

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 Rekomendacje finansowe

Ganireliks nie był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) we wskazaniu rozród wspomagany. W powyższym wskazaniu do dnia 01.09.2013 r. AOTM oceniła wyłącznie goserelinę, która nie otrzymała pozytywnej rekomendacji do stosowania w rozrodzie wspomaganym.^{42,43}

Ponadto AOTM wydała 2 opinie na temat projektów Programów Zdrowotnych dotyczących leczenia niepłodności:

- rok 2013: „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia,⁴⁴
- rok 2012 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014” miasta Częstochowa.⁴⁵

Opinie AOTM przedstawiono w Tab. 5.

Przeszukano następujące strony innych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) pod kątem rekomendacji dotyczących finansowania produktu Orgalutran®:

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme (<http://www.hta.ac.uk/>)*,
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
- NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
- NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- DAHTA (*Deutsche Agentur für Health Technology Assessment*).

Nie odnaleziono innych rekomendacji dotyczących finansowania produktu Orgalutran® przygotowanych przez inne agencje HTA.

Tab. 5. Stanowiska i opinie AOTM dotyczące finansowania leków, procedur medycznych oraz programów zdrowotnych w rozrodzie wspomaganym.

Świadczenie/Program	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko/Opinia
Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu: rozród wspomagany	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 177/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., we wskazaniu: rozród wspomagany. <u>Uzasadnienie</u> Rada Przejrzystości uważa, że we wskazaniu rozród wspomagany, dostępne są w Polsce tańsze schematy leczenia o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej, akceptowane przez pacjentki jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania. Zoladex w implancie podskórnym długotrwanie blokuje wydzielanie gonadotropin co wymusza stosowanie większych dawek leków w celu osiągnięcia kontrolowanej stymulacji jajczkowania.
Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu: rozród wspomagany	Rekomendacja nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex, goserelinum, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz., kod EAN 5909990082315, we wskazaniu: rozród wspomagany. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (...) z uwagi na dostępność w Polsce we wnioskowanym wskazaniu tańszych schematów leczenia, o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej i o mniejszej liczbie powikłań (wnioskowany jest tańszy od komparatora podstawowego należącego do grupy agonistów GnRH – tryptoreliny, przy braku różnic istotnych statystycznie w efektywności klinicznej).
program Ministra Zdrowia „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrójowego na lata 2013-2016”	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.	Opinia pozytywna

Świadczenie/Program	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko/Opinia
program miasta Częstochowa „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014”	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 246/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r	Opinia pozytywna

Ganireliks w 2009 roku uzyskał pozytywną rekomendację Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) w sprawie finansowania we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej luteinizacji i owulacji u kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.⁴⁶

7 Obecny stan finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r., jedynymi lekami refundowanymi w Polsce w leczeniu niepłodności są gonadotropina kosmówkowa (Pregnyl®) oraz progesteron (Luteina®, Luteina 50®, Tab. 6).³⁶ Powyższe interwencje nie są stosowane w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Gonadotropina kosmówkowa podawana jest po stymulacji owulacji w celu uwolnienia komórek jajowych do płynu w pęcherzykach Graafa,¹¹ natomiast progesteron stosowany jest po stymulacji mnogiego jajczkowania w celu suplementacji fazy lutealnej.¹³

Ganireliks, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu.³⁶

Wybrane techniki leczenia niepłodności (m.in. chirurgiczne metody przywrócenia płodności oraz proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie - inseminacja) zostały objęte finansowaniem ze środków publicznych, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.⁴⁷ Ponadto zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2011 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej finansowany ze środków publicznych jest dostęp do poradnictwa położniczego i ginekologicznego.⁴⁸

Od 1 października 2012 leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego finansowane jest z budżetu miasta w Częstochowie w ramach programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014”.⁴ Populację programu stanowi ok. 160 par, które wymagają leczenia metodami IVF/ICSI. Program zakłada dofinansowanie (łącznie nie więcej niż 3000 zł) co najmniej jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego obejmujące przynajmniej przeprowadzenie następujących elementów:

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

Techniki zapłodnienia pozaustrojowego są finansowane z budżetu państwa od dnia 1 lipca 2013 r. w ramach ogólnopolskiego programu zdrowotnego „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”.⁹ Celem Programu jest zapewnienie możliwości korzystania z procedury zapłodnienia pozaustrojowego niepłodnym parom, u których dotychczasowe próby leczenia zakończyły się niepowodzeniem.

Kryteria włączenia i wykluczenia z programu przedstawiono w aneksie. Program składa się z części klinicznej związanej ze sposobem przeprowadzenia kontrolowanej stymulacji jajczkowania i części biotechnologicznej składającej się z: pobrania komórek jajowych, zapłodnienia komórek jajowych oraz transferu zarodków. Środki finansowe przeznaczone na realizację programu zapewnią możliwość skorzystania z procedury zapłodnienia pozaustrojowego ok. 15 tysiącom par. W ramach części klinicznej finansowaniem objęte są:

- konieczne badania laboratoryjne,
- badania dodatkowe,

w celu optymalnego przeprowadzania kontrolowanej indukcji jajczkowania oraz oceny jej skuteczności.

Natomiast w ramach części biotechnologicznej finansowane są:

- pobranie komórek jajowych,
- zapłodnienie pozaustrojowe,
- hodowla zarodków,
- transfer zarodków do macicy,
- przechowywanie zarodków.

Powyższy program nie obejmuje finansowania leków stosowanych w kontrolowanej indukcji jajczkowania. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stymulacja jajników podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia zapewnia optymalną szansę na ciążę.

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych ganireliksu (Orgalutran®) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.

Tab. 6. Leki refundowane w leczeniu niepłodności.³⁶

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka, opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań zarejestrowanych objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Gonadotropina kosmówkowa (<i>Gonadotrophinum chorionicum</i>)	Pregnyl, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m. 1 amp. (+ 1 rozp. 1 ml)	5909990713530	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j.: - indukcja owulacji w niepłodności spowodowanej brakiem owulacji lub upośledzeniem dojrzewania pęcherzyków, - monitorowana hiperstymulacja jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego, - zapobieganie niewydolności ciała żółtego. ⁴⁹	-	30%
Progesteron (<i>Progesteronum</i>)	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990569380	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j.: - stany niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesięczkowego, bolesnego miesiączkowania, cykli bezowulacyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowych krwawień macicznych; -endometrioza; - zapłodnianie in vitro, - niepłodność związana z niedomogą lutealną, - poronienia nawykowe i zagrażające na tle niedoboru progesteronu, - niewydolność fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego; - hormonalna terapia zastępcza. ⁵⁰	Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt




Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka, opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań zarejestrowanych objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Progesteron (<i>Progesteronum</i>)	Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg 30 tabl.	5909990267422	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji t.j.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia miesiączkowania spowodowane niedoborem endogennego progesteronu, - wtórny brak miesiączki, - zespół napięcia przedmiesiączkowego, - czynnościowe krwawienia z dróg rodnych, - niewydolność ciała żółtego, - cykle bezowulacyjne, - wspomagająco w leczeniu bezpłodności np. w zapłodnieniu <i>in vitro</i> i innych technikach wspomagane-go rozrodu, - poronienia nawykowe i zagrażające z powodu niedoboru endogennego progesteronu, - zapobieganie rozrostom endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w hormonalnej terapii zastępczej).⁵¹ 	-	ryczałt

8 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu (Orgalutran®) stosowanego w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.

Tab. 7 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 7 . Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu
Interwencja	Ganireliks (Orgalutran®) podawany podskórnie w dawce 0,25 mg/dobę.
	  
Wyniki zdrowotne	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• żywe urodzenia,• ciążę w toku,• ciążę żywe,• ciążę kliniczne,• ciążę biochemiczne,• ciążę wielopłodowe,• poronienia. Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.

9 ANEKS

9.1 Kryteria włączenie i wyłączenia z programu Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016

Z „Programu - Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”⁹ mogą skorzystać:

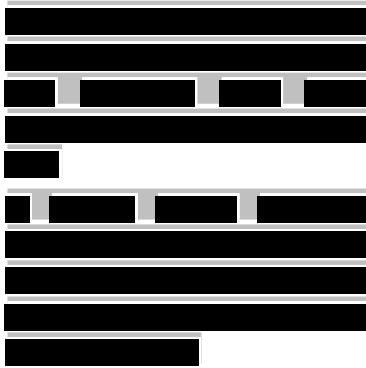
- 1) pary, u których stwierdzono i potwierdzono dokumentacją medyczną, bezwzględną przyczynę niepłodności lub nieskuteczne zgodne z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do Programu, a kobieta w dniu zgłoszenia (pierwszej wizyty u realizatora) do Programu nie ukończyła 40-tego roku życia. Wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego obejmują:
 - a) czynnik jajowodowy:
 - u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów,
 - u pacjentek zdyskwalifikowanych z powodu braku szansy na powodzenie leczenia operacyjnego niepłodności,
 - u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po nieskutecznej operacji mikrochirurgicznej,
 - b) czynnik jajnikowy niepłodności: brak ciąży po co najmniej sześciu cyklach farmakologicznej indukcji jajczkowania,
 - c) endometrioza:
 - I, II stopień, tak jak w lit. d,
 - III, IV stopień, tak jak w lit. a,
 - d) niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (idiopatyczna):
 - u kobiet do ukończenia 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 24 miesiące,
 - u kobiet powyżej 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 12 miesięcy;
 - e) czynnik męski:
 - w przypadku stwierdzenia gęstości plemników poniżej 3 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy,
 - w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 - 15 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 24 miesiące;
- 2) pacjenci z odroczoną płodnością z powodów onkologicznych oraz zakaźnych (osoby, u których w wyniku leczenia lub z innych powodów może dojść do utraty płodności w przyszłości).

Kryteria wykluczenia stanowią:

- 1) brak możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów;

- 2) potencjalne ryzyko braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania: (hormon folikulotropowy - FSH powyżej 15 mU/mL w 2-3 dniu cyklu lub hormonu antymullerowski AMH poniżej 0,5 ng/mL);
- 3) nieodpowiednia odpowiedź na prawidłowo przeprowadzoną stymulację jajczkowania, czego wyrazem był brak pozyskania komórek jajowych w 2 cyklach stymulacji;
- 4) nawracające utraty ciąż w tym samym związku;
- 5) wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży;
- 6) brak macicy.

9.2 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 18.07.2013. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • opis problemu zdrowotnego 	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> • opis technologii opcjonalnych 	Rozdział 4
<ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny badań pierwotnych 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
<ul style="list-style-type: none"> • kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
<ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną 	
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
<ul style="list-style-type: none"> • opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
<ul style="list-style-type: none"> • opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
<ul style="list-style-type: none"> • charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej 	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
<ul style="list-style-type: none">informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵²
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy.

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Częstość występowania niepłodności pierwotnej wśród kobiet współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 2010 r. (źródło: Mascarenhas 2012).....	11
Ryc. 2. Częstość występowania niepłodności wtórnej wśród kobiet współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 2010 r. (źródło: Mascarenhas 2012). ³	11

PIŚMIENNICTWO

¹ World Health Organization. Health topics: Infertility.

<http://www.who.int/topics/infertility/en/> [dostęp 22.07.2013]

² European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet.

<http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061> [dostęp 18.07.2013]

³ Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *Journal of the American Medical Association*. 2012;307(12):1371-1381. Źródło: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001356#s1> [dostęp 03.06.2013]

⁴ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. <http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/> [dostęp 18.07.2013]

⁵ Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BC, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B; ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005;11(3):261-76.

⁶ The Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologist and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2008;90(Suppl 3):S154-5.

⁷ Bączkowski T, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych. *Przewodnik Lekarza* 2012;1:154-8.

⁸ The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. *Fertility and Sterility*. 2006;86(Suppl4):S248-52.

⁹ Minister Zdrowia. Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. Projekt z dnia 29.10.2012 r. http://www.nasz-bocian.pl/webfm_send/62 [dostęp 18.07.2013 r.]

¹⁰ Stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące technik wspomaganego rozrodu w leczeniu niepłodności.

<http://www.libramed.pl/wpg/NumeryArchiwalne/05/03.html> [dostęp 18.07.2013 r.]

¹¹ Zapłodnienie pozaustrojowe i embriotransfer. Novum. <http://www.novum.com.pl> [dostęp 18.07.2013 r.]

¹² Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawełczyk L, Poręba R, Radowicki S, Szamatowicz M, Wołczyński S. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu 2012. *Ginekol Pol.* 2012,83,149-54.

¹³ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności pod redakcją prof. dr hab. n. med. Sławomira Wołczyńskiego, dr n. med. Michała Radwana

http://rozrodczosc.pl/ptmr/index.php?page=pl_rekomendacje [dostęp 12.06.2013]

¹⁴ ESHRE. Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction - An ESHRE position paper. June 2008.

http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=zgsqniectiutfl450oyv0e55/Good_Clinical_treatment_in_Assisted_Reproduction_ENGLISH.pdf [dostęp 12.06.2013]

¹⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility. Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013. NICE clinical guideline 156. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>

[dostęp 12.06.2013]

¹⁶ Agency for Healthcare Research and Quality. Effectiveness of Assisted Reproductive Technology. Evidence Report/Technology Assessment, Number 167. 2008.

<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf> [dostęp 12.06.2013]

¹⁷ Pawełczyk L, Sokalska A, Serdyńska M. Płodność u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. *Przegląd Menopauzalny* 2003;1:14-8.

¹⁸ Program Polityki Zdrowotnej. Ministerstwo Zdrowia. Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2006 - 2008. Projekt z dnia 14.10.2005 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_21.pdf

[dostęp 18.07.2013 r.]

¹⁹ Droszól A, Skrzypulec V, Bakon I, Buchacz P. Standard postępowania diagnostycznego w niepłodności. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2006;60(5):433-7.

²⁰ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. o projekcie programu „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Opinie-sam_pr_zdr/2013/OP-001-2013.pdf

[dostęp 18.07.2013 r.].

²¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ogralutran®

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000274/WC500049543.pdf [dostęp 22.07.2013]

■ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

³¹ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 22.07.2013]

³² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

³³ Indeks leków WHO. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 19.07.2013 r.].

³⁴ OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf [dostęp 19.07.2013 r.].

³⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex_3_6.pdf [dostęp 22.07.2013 r.].

³⁶ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32235> [dostęp 22.07.2013]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]