

Gonal-f[®] (folitropina α)

u kobiet z brakiem jajczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu kломifenu lub poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

Aestimo s.c. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 04 lutego 2014 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	7
1 Analiza problemu decyzyjnego	9
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego	10
1.2 Opis problemu zdrowotnego	11
1.2.1 Niepłodność (ICD-10: N46, N97)	11
1.2.1.1 Definicja i klasyfikacja	11
1.2.1.2 Przegląd współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanego wskazania - epidemiologia niepłodności	11
1.2.1.3 Etiopatogeneza	12
1.2.1.3.1 Niepłodność kobieca	12
1.2.1.3.2 Niepłodność męska	14
1.2.1.4 Objawy	15
1.2.1.5 Diagnostyka oraz rozpoznanie niepłodności.....	16
1.2.1.5.1 Diagnostyka niepłodności kobiecej.....	16
1.2.1.5.2 Diagnostyka niepłodności męskiej.....	17
1.2.1.6 Leczenie niepłodności	19
1.2.1.6.1 Techniki wspomaganego rozrodu (ART)	20
1.2.1.6.1.1 Inseminacja domaciczna(z ang. Intra-uterine insemination, IUI).....	20
1.2.1.6.1.2 Techniki sztucznego zapłodnienia pozaustrojowego z przeniesieniem zarodka	21
1.2.1.6.1.3 Docytoplazmatyczna iniekcja nasienia	22
1.2.1.6.1.4 Stymulacja owulacji (z ang. Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH) ...	22
1.2.1.6.1.5 Rokowanie po zabiegach ART.....	28
1.2.1.6.2 Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS).....	28
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej	32
1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	33
1.4.1 Brak jajczkowania (w tym PCOS) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.....	33
1.4.2 Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych w ramach technik rozrodu wspomaganego	36
1.4.3 Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH	38

1.5	Obecna praktyka kliniczna – Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego	39
1.6	Opis ocenianej interwencji Gonal-f® (folitropin alfa)	41
1.6.1	Zagadnienia rejestracyjne	41
1.6.2	Grupa farmakoterapeutyczna	41
1.6.3	Kod ATC	41
1.6.4	Dostępne preparaty	41
1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	42
1.6.6	Wskazania	42
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania	43
1.6.8	Przeciwwskazania	46
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	47
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	52
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	52
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	52
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	52
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania folikulotropiny w leczeniu niepłodności i technikach wspomaganego rozrodu	53
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Gonal-f®	54
1.9	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego	58
1.10	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny cetroreliksu	60
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych	61
1.12	Zakres analiz	62
1.12.1	Analiza efektywności klinicznej	62
1.12.2	Analiza ekonomiczna	63
1.12.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	64
2	Piśmiennictwo	66
3	Załączniki	72
<hr style="border: 2px solid black;"/>		
3.1.1	Zagadnienia rejestracyjne	73
3.1.2	Grupa farmakoterapeutyczna	73
3.1.3	Kod ATC	73
3.1.4	Dostępne preparaty	73
3.1.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	73

3.1.6	Wskazania.....	74
3.1.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	75
3.1.8	Przeciwwskazania.....	77
3.1.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	77
3.1.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	79
3.1.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	80
3.1.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.....	80
3.1.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	80
<hr/>		
3.2.1	Zagadnienia rejestracyjne.....	81
3.2.2	Grupa farmakoterapeutyczna.....	81
3.2.3	Kod ATC.....	81
3.2.4	Dostępne preparaty.....	81
3.2.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	81
3.2.6	Wskazania.....	82
3.2.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	83
3.2.8	Przeciwwskazania.....	86
3.2.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	86
3.2.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	89
3.2.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	89
3.2.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.....	90
3.2.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	90
<hr/>		
3.3.1	Zagadnienia rejestracyjne.....	91
3.3.2	Grupa farmakoterapeutyczna.....	91
3.3.3	Kod ATC.....	91
3.3.4	Dostępne preparaty.....	91
3.3.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	92
3.3.6	Wskazania.....	92
3.3.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	93
3.3.8	Przeciwwskazania.....	95
3.3.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	95
3.3.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	99

3.3.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	99
3.3.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	99
3.3.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	99
3.4	Spis tabel.....	100
3.5	Spis wykresów.....	100

Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka (z ang. <i>Absolute Risk Reduction</i>)
ART	metody wspomaganego rozrodu (z ang. <i>Assisted Reproductive Techniques</i>)
bd.	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COH	kontrolowana hiperstymulacja jajników (z ang. <i>Controlled Ovarian Hyperstimulation</i>)
CVP	ośrodkowe ciśnienie żyłne (z ang. <i>Central Venous Pressure</i>)
DGN	dolna granica normy
E₂	estradiol
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ET	przeniesienie zarodka (z ang. <i>Embryo Transfer</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (z ang. <i>Follicle Stimulating Hormone</i>)
GGN	górną granicę normy
GIFT	transfer gamety do jajowodu (z ang. <i>Gamete Intra-Fallopian Transfer</i>)
GnRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormon</i>)
GnRH-a	agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormon Agonist</i>)
GnRH-ant	antagonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormon Antagonist</i>)
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna mikroniniekcja plemnika (z ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)
IGT	upośledzona tolerancja glukozy (z ang. <i>Impaired Glucose Tolerance</i>)
IHH	idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy (z ang. <i>Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
IUI	inseminacja domaciczna (z ang. <i>intra-uterine insemination</i>)
IVF	zapłodnienie <i>in vitro</i> (z ang. <i>In Vitro Fertilization</i>)

LH	hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
OHSS	zespół hiperstymulacji jajników (z ang. <i>Ovarian Hyper Stimulation Syndrome</i>)
OPU	pobranie komórek jajowych (z ang. <i>Ovum Pick Up</i>)
PCOS	zespół policystycznych jajników (z ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PID	choroba zapalna miednicy (z ang. <i>Pelvic inflammatory Disease</i>)
PR	ruch postępowy plemników (z ang. <i>PRogressive movement</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
rFSH	rekombinowany hormon folikulotropowy (z ang. <i>Recombinant Follicle Stimulating Hormone</i>)
rhFSH	rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (z ang. <i>Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone</i>)
rhLH	rekombinowany ludzki hormon luteinizujący (z ang. <i>Recombinant Human Luteinizing Hormone</i>)
rLH	rekombinowany hormon luteinizujący (z ang. <i>Recombinant Luteinizing Hormone</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
sc.	podanie leku podskórnie (z ang. <i>Subcutaneously</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SPiN	Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania rekombinowanej folitropiny alfa (Gonal-f®) stosowanej (*ChPL Gonal-f 2012*): u kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników, PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, lub w stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (z ang. *Assisted Reproduction Techniques, ART*), lub w skojarzeniu z hormonem luteinizującym w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH – hipogonadyzm hipogonadotropowy.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Niepłodność (ICD-10: N46, N97)

1.2.1.1 Definicja i klasyfikacja

Zgodnie z definicją WHO, jako niepłodność danej pary rozpoznaje się brak możliwości zajścia w ciążę po okresie co najmniej jednego roku regularnego współżycia bez zastosowania środków antykoncepcyjnych (Zegers-Hochschild 2009, Kuczyński 2012).

Z uwagi na okres wystąpienia oraz wcześniejszy wywiad dotyczący reprodukcji, niepłodność dzieli się na pierwotną oraz wtórną. **Niepłodność wtórna** jest stwierdzana u pary, która wcześniej poczęła już dziecko, natomiast **niepłodność pierwotna** rozpoznawana jest u osób, które wyjściowo nie mogą począć dziecka (Mascarenhas 2010).

W zależności od czynnika leżącego u podłoża niepłodności, można rozróżnić niepłodność męską oraz kobiecą.

1.2.1.2 Przegląd współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanego wskaźnika - epidemiologia niepłodności

Szacuje się, że około 1 na 7 par, tj. ok. 14% ma trudności z poczęciem dziecka (Wilkes 2009). Podobne dane przedstawiają autorzy publikacji Kurzawa 2010, szacując liczbę par w wieku rozrodczym dotkniętych problemem niepłodności na 13 do 15%. Podobne odsetki podawane są w literaturze w odniesieniu do Stanów Zjednoczonych, w których problem niepłodności dotyczy 13 do 14% par w wieku 12 do 44 lat oraz Francji, gdzie około 15,8% par jest dotkniętych tym problemem (Bablok 2011). Zdaniem autorów publikacji Krasnodębski 2009 w Polsce problemem niepłodności dotkniętych jest 18 do 20% par w wieku rozrodczym.

Przeprowadzone w warunkach brytyjskich retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone na populacji leczonej w 58 praktykach lekarskich obejmujących rejon zamieszkiwany przez 404 263 osoby pozwoliło na określenia współczynnika **zapadalności** na poziomie **0,9 pary na 1000 osób** populacji ogólnej (Wilkes 2009).

Zaburzenia owulacji, w szczególności **zespół policystycznych jajników (PCOS)** odpowiedzialne są, w zależności od wieku pacjentek, za 30,91% przypadków niepłodności u kobiet do 30 r.ż. oraz za 9,48% przypadków u kobiet w wieku po 30 r.ż. (Bablok 2011). Częstość występowania PCOS wśród kobiet jest szacowana w zależności od źródła na 4 do 12% populacji (Jakiel 2006). Nie odnaleziono wskaźników zapadalności i miar rozpowszechnienia PCOS specyficznych dla populacji polski.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH) jest schorzeniem związanym z występowaniem niskich endogennych stężeń zarówno FSH jak i LH, co prowadzi do zaburzeń owulacji i płodności. Częstość występowania tej patologii nie została dokładnie określona, jednak szacuje się, że idiopatyczna postać HH występuje u 1 na 10 000 do 1 na 4000 mężczyzn, natomiast u kobiet schorzenie to jest rozpoznawane u kobiet 2 do 5 razy rzadziej (*Skalba 2011*). W toku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wskaźników rozpowszechnienia HH we wnioskowanej populacji specyficznych dla warunków polskich.

Informacje dotyczące liczby oraz efektów leczenia niepłodności w polskich klinikach gromadzone są przez Sekcję Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (SPiN) w ramach szerszego, europejskiego programu EIM (*European In-vitro Monitoring*). Biorąc pod uwagę dane za lata 2008 – 2011 opublikowane przez serwis internetowy SPiN (www.spin.org.pl), liczba zainicjowanych cykli IVF z poziomu 282 w roku 2008 wzrosła do 501 w roku 2011.

Z kolei w ramach rządowego Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata w okresie od 1 lipca do 31 grudnia 2013 roku ponad 5 500 par zostało zakwalifikowanych do leczenia, z czego 4 583 pary podjęły leczenie a dalsze 2 348 par oczekiwało na pierwszą wizytę (*MZ 2014*).

1.2.1.3 Etiopatogeneza

1.2.1.3.1 Niepłodność kobieca

Wśród przyczyn niepłodności kobiecej wymienić można szereg patologii, które pogrupować można na **zaburzenia anatomiczne** (np. zrosty w obrębie jajowodów lub miednicy, wrodzone malformacje, mięśniaki, endometrioza), **czynnościowe** (w tym zaburzenia owulacji, reakcje immunologiczne) oraz **genetyczne** (*Bączkowski 2012*).

W odnalezionym w toku przeprowadzonego wyszukiwania badaniu *Bablok 2011*, w którym autorzy przeprowadzili wielośrodkową analizę przyczyn niepłodności u 1517 kobiet z Białegostoku, Poznania, Szczecina i Warszawy, aż w 71,82% przypadków nie stwierdzono istotnej patologii układu rozrodczego. Jednocześnie u pozostałych kobiet z malejącą częstością rozpoznanymi przyczynami niepłodności były czynnik jajowodowy, endometrioza, zaburzenia owulacji oraz PCOS. Szczegółowe dane o częstości poszczególnych stwierdzanych przyczyn niepłodności w populacji polskich kobiet zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przyczyny niepłodności kobiecej w warunkach polskich (Bablok 2011).

Czynnik kobiecy	kobiety < 30 r.ż.	kobiety > 30 r.ż.	ogółem
czynnik maciczny	4,62%	6,90%	6,02%
zaburzenia owulacji (w tym PCOS)	44,67%	25%	31,33%
czynnik jajowodowy	29,79%	41,38%	38,55%
endometrioza	27,66%	37,07%	33,73%

Czynnikiem o najsilniejszym wpływie na płodność jest **wiek kobiety**. Szacuje się, że w populacji kobiet do 30. roku życia ryzyko niepłodności wynosi do 10%, z kolei po 35. roku życia wzrasta ono do 15% i dalej, po 40 r.ż. do ponad 30% (Bączkowski 2012).

Warto w tym kontekście zwrócić uwagę na inny profil czynników odpowiadających za niepłodność u kobiet przed ukończeniem 30 r.ż., gdzie dominują zaburzenia owulacji, w porównaniu do pacjentek po 30 r.ż., u których najczęściej przyczyną trudności w poczęciu dziecka jest czynnik jajowodowy (Bablok 2011).

Wśród **anatomicznych przyczyn niepłodności** wymienić należy zrosty miedniczo-jajowodowe, endometriozę, mięśniaki powodujące deformację jamy macicy oraz wrodzone nieprawidłowości budowy macicy (Abrao 2013). Każda z wymienionych patologii za sprawą utrudnienia przejścia plemników w okolice komórki jajowej staje się przyczyną zaburzeń płodności. W części przypadków, zwłaszcza jeżeli chodzi o zrosty oraz deformacje jajowodów, przyczyną mogą być nawracające stany zapalne miednicy (z ang. *Pelvic Inflammatory Disease*, PID) prowadzące z każdym kolejnym nawrotem do zwiększenia prawdopodobieństwa niepłodności od 12% po jednym aż do 54% po 3 przebytych epizodach PID (Abrao 2013). Z kolei endometrioza, która występuje u 10 do 15% kobiet w wieku rozrodczym, może u 30-50% z nich prowadzić do niepłodności. W innym ujęciu, endometrioza może być przyczyną 25-50% wszystkich przypadków niepłodności kobiecej (Macer 2013).

W grupie pacjentek z zaburzeniami owulacji (wskazanie 1) szczególną populację stanowią pacjentki z rozpoznaniem **zespołu policystycznych jajników** (z ang. *Polycystic Ovaries Syndrome*, **PCOS**). Rozpoznanie PCOS stawiane jest na podstawie określonych kryteriów, tzw. Roterdamskich (Teede 2010), obejmujących:

- zaburzenia miesiączkowania;
- cechy hiperandrogenizmu;

- obraz wielotorbielowatych jajników w ultrasonografii.

Przyjmując powyższe kryteria, PCOS stwierdzany jest nawet u około 18% kobiet (*Teede 2010*). Inne źródła podają częstość występowania tego schorzenia na poziomie od 4% do 12% (*Jakiel 2006*).

Patofizjologia zespołu policystycznych jajników jest złożona i w dużej mierze nieznana, jednak w większości przypadków istotną rolę odgrywają wysokie stężenie androgenów oraz insuliny, które z jednej strony prowadzą do zaburzeń cyklu miesięcznego i owulacji, z drugiej do zaburzeń metabolicznych (*Teede 2010*). Hiperandrogenizm oraz hiperinsulinemia działają synergistycznie, upośledzając rozwój pęcherzyków jajnikowych.

Przyczyną niepłodności może być również niskie stężenie hormonów przysadki mózgowej wynikające z jej niedoczynności. Nieprawidłowo niskie stężenia gonadotropin (FSH i LH) wtórnie do zmniejszonych stężeń GnRH określa się mianem **hipogonadyzmu hipogonadotropowego (HH)**. Schorzenie to może mieć charakter idiopatyczny lub być wtórne do uszkodzenia przysadki mózgowej w przebiegu choroby nowotworowej, zakażenia, szkody popromiennej lub chorób układowych (*Skałba 2011*).

Opisywane powyżej patologie objawiają się klinicznie zaburzeniami cyklu i krwawień miesięcznych. Światowa Organizacja Zdrowia wprowadziła w roku 1976 klasyfikację zaburzeń miesiączkowania, która znajduje zastosowanie w diagnostyce przyczyn niepłodności kobiecej. Klasyfikację WHO zaburzeń miesiączkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania wg WHO (Wojtyś 2010).

klasa	nazwa klasy
I	niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa
II	dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowa
III	pierwotna niewydolność jajników
IV	wady lub nabyte uszkodzenia macicy
V	guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wytwarzające prolaktynę
VI	zaburzenia czynności podwzgórzowo-przysadkowej połączone z hiperprolaktynemią
VII	guzy pourazowe lub pozapalne uszkodzenie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej

1.2.1.3.2 Niepłodność męska

Niepłodność męska spowodowana może być przez szereg czynników, w tym (*EAU 2010*):

- wrodzone lub nabyte nieprawidłowości układu moczowo-płciowego;
- zakażenia układu moczowego;
- podwyższona temperatura w worku mosznowym (np. spowodowana obecnością żyłaków powrózka nasiennego);
- zaburzenia endokrynologiczne;
- nieprawidłowości genetyczne;
- czynniki immunologiczne.

W zależności od źródła, szacuje się, że w około 30-40% przypadków nie udaje się odnaleźć przyczyny leżącej u podłoża męskiej niepłodności (jest to tzw. niepłodność męska idiopatyczna).

Warto zwrócić uwagę na fakt, że niepłodność w wielu przypadkach ma etiologię wieloczynnikową, autorzy cytowanego badania *Bablok 2011* wskazują, że mieszane przyczyny dotyczą około 18,9% par.

1.2.1.4 Objawy

Objawem niepłodności jest brak możliwości zajścia w ciążę (patrz wyżej – definicja). Dodatkowe kliniczne manifestacje zależne są od podstawowej patologii, wynikiem której jest brak możliwości poczęcia dziecka i utrzymania ciąży.

W przypadku **zespołu policystycznych jajników (PCOS)** pacjentki zgłaszają zaburzenia regularności krwawień miesięczkowych, w szczególności o typie oligo/amenorrhea, wynikających z częstych cykli bez owulacji (*Teede 2010*). Objawy tego typu stwierdzone są w 70-80% przypadków PCOS. Inne kliniczne objawy wynikają z hiperinsulinemii, przejawiając się w upośledzonej tolerancji glukozy (IGT, z ang. *impaired glucose tolerance*), a nawet pod postacią cukrzycy typu 2. Z kolei hiperandrogenizm manifestować może się jako hirsutyzm, trądzik oraz łysienie plackowate (*Teede 2010*).

Objawy hipogonadyzmu hipogonadotropowego uzależnione są od dominującej endokrynopatii, w przypadku idiopatycznej postaci choroby – związanej z izolowanym niedoborem GnRH, mogą poza zaburzeniami cyklu miesięcznego nie występować.

Jeżeli przyczyną niepłodności jest **endometrioza**, wśród objawów dominują dolegliwości bólowe różnych okolic jamy brzusznej i podbrzusza występujące okołomiesiączkowo (*Macer 2013*). Klinicznie mogą one objawiać się bolesnymi stosunkami seksualnymi (dyspareunia), przewlekłym bólem miednicy oraz szczególnie bolesnym miesiączkowaniem (*Macer 2013*).

Anatomiczne przyczyny niepłodności, takie jak niedrożność jajowodów lub obecność przegrody macicy mogą pozostawać, poza brakiem możliwości zajścia w ciążę, nieme klinicznie. Niekiedy w wywiadzie można stwierdzić przebyte stany zapalne dróg rodnych, jednak są to jedynie pośrednie wskazówki mogące pomóc w ustaleniu diagnozy oraz umożliwieniu leczenia przyczynowego (Abrao 2013).

1.2.1.5 Diagnostyka oraz rozpoznanie niepłodności

Rozpoznanie niepłodności stawiane jest na podstawie spełnienia kryteriów klinicznych, które zawarte zostały w definicji WHO, zatem w sytuacji **gdy nie dochodzi do zajścia w ciążę po roku regularnego współżycia bez stosowania środków antykoncepcyjnych** (Kuczyński 2012). Diagnostykę należy zawsze prowadzić u obojga partnerów.

Wcześniej, tj. przed upływem roku, wdrożenie diagnostyki niepłodności należy rozważyć w następujących sytuacjach klinicznych (Kuczyński 2012):

- gdy wiek kobiety przekracza 35 lat,
- obecne są zaburzenia rytmu krwawień o typie rzadkich miesiączek (z łac. *oligomenorrhea*) lub braku (z łac. *amenorrhea*),
- jest podejrzenie strukturalnej patologii narządu rodowego,
- gdy nakłada się czynnik męski niepłodności.

Zasadniczym elementem diagnostyki przyczyn niepłodności jest wywiad. Kluczowe jest ustalenie częstości współżycia, przebiegu cyklu miesięcznego, objawów towarzyszących owulacji oraz menstruacji, jak również problemów dotyczących życia seksualnego (Bączkowski 2012).

Warto podkreślić dużą rolę wieku kobiety jako zasadniczego czynnika wpływającego na potencjał rozrodczy danej pary. Po 35 roku życia dochodzi do ograniczenia płodności, co związane jest z procesem starzenia się jajników oraz zmniejszania w nich ilości komórek jajowych (Liu 2011). Kobiety z tej grupy wiekowej, t.j. > 35 r.ż. powinny być kierowane na badania płodności już po 6 miesiącach nieudanych prób zajścia w ciążę (Liu 2011).

1.2.1.5.1 Diagnostyka niepłodności kobiecej

W przypadku kobiet oprócz wywiadu oraz badania fizykalnego przeprowadzić należy ocenę jajczkowania na które składają się oznaczenie stężenia progesteronu na 7 dni przed planowaną miesiączką oraz ultrasonograficzne badanie w końcu fazy folikularnej (Kuczyński 2012). Ocena potencjału reprodukcyjnego jajników, tzw. rezerwa jajnikowa, ustalana jest na podstawie oznaczeń hormonalnych

FSH oraz estradiolu w 2-5. dniu cyklu w połączeniu z badaniem USG pozwalającym określić liczbę pęcherzyków antralnych na początku cyklu (*Kuczyński 2012*).

W wypadku regularnych cykli miesięczkowych nie jest zalecane wykonanie oznaczeń stężeń prolaktyny czy testu z metoklopramidem. Z kolei nieregularne miesiączki o typie oligo- (rzadkich) lub polimennorrhoea (częstych) krwawień, są wskazaniem do zbadania stężenia gonadotropin, AMH (z ang. *Anti-Müllerian hormone*), androgenów, prolaktyny i TSH (*Kuczyński 2012*).

Celem wykluczenia przyczyn anatomicznych niepłodności kobiecej, jeżeli brak jest przesłanek wskazujących na strukturalne podłoże zaburzeń, wykonuje się obrazowe badania ultrasonograficzne, histerosalpingografię oraz ultrasonograficzną histerosalpingografię kontrastową (HyCoSy, z ang. *Hysterosalpingo-contrast Sonography*). W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, metodą obrazowania z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, zaś przy podejrzeniu zaburzeń strukturalnych w macicy, histeroscopia (*Kuczyński 2012*).

1.2.1.5.2 Diagnostyka niepłodności męskiej

Zasadniczym badaniem wykonywanym w toku diagnostyki męskich przyczyn niepłodności jest seminogram, czyli jakościowa ocena nasienia, przeprowadzana w oparciu o standard określony przez Światową Organizację Zdrowia (*WHO 2010*).

W seminogramie oceniana jest ilość nasienia, ilość plemników, ich jakość pod względem ruchliwości i morfologii. Ocenie podlega również powstawanie aglutynatów plemników, które mogą ograniczać ich ruchomość, tym samym zmniejszając ich zdolność do zapłodnienia komórki jajowej.

Określona przez WHO (*WHO 2010*) dolna granica normy koncentracji plemników w ejakulacie wynosi $15 \times 10^6/\text{ml}$ (95% CI: $12 - 16 \times 10^6$), natomiast minimalna liczba plemników na cały ejakulat powinna wynosić ponad 39×10^6 (95% CI: $33-46 \times 10^6$).

W opisie seminogramu stosowane jest szereg określeń jakościowych oraz ilościowych parametrów nasienia, posiadających swoje precyzyjne definicje. W tabeli poniżej zestawiono najistotniejsze pojęcia wykorzystywanych w odniesieniu do charakterystyki nasienia.

Tabela 3. Określenia stosowane w odniesieniu do seminogramu (WHO 2010).

określenie	definicja
aspermia	brak nasienia (lub brak wytrysku wstecznego)

określenie	definicja
astenozoospermia	odsetek plemników poruszających się ruchem progresywnym (PR) poniżej DGN
astenoteratozoospermia	odsetek plemników z ruchem progresywnym (PR) oraz morfologicznie prawidłowych poniżej DGN
azoospermia	brak plemników w ejakulacie
kryptozoospermia	brak plemników w preparacie świeżym przy ich obecności w preparacie wirowanym w ejakulacie
nekrozoospermia	niski odsetek żywych plemników lub znaczny odsetek nieruchomych plemników w ejakulacie
normozoospermia	całkowita liczba (lub koncentracja) plemników oraz odsetek poruszających się ruchem postępowym (PR) równa się lub przekracza DGN
oligoastenozoospermia	całkowita liczba (lub koncentracja) plemników oraz odsetek poruszających się ruchem postępowym wynosi poniżej DGN
oligozoospermia	całkowita liczba (lub koncentracja) plemników wynosi poniżej DGN
teratozoospermia	odsetek morfologicznie prawidłowych plemników wynosi poniżej DGN

Niezwykle istotnym parametrem cechującym plemniki jest ich zdolność do ruchu postępowego (z ang. *Progressive Movement*, **PR**). Kryteria oceny tej cechy wg kryteriów WHO zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Ocena ruchu plemników (WHO 2010).

stosowany skrót		definicja
ruch postępowy	PR	plemniki poruszają się aktywnie po linii prostej lub dużych okręgach, niezależnie od prędkości
ruch niepostępowy	NP	wszystkie pozostałe typy ruchu, w tym ruch po niewielki okręgach lub
brak ruchu	IM	brak ruchu

Istotną patologią, mającą znaczny wpływ na zdolność plemników do zapłodnienia komórki jajowej jest stopień aglutynacji nasienia. Jeżeli jest on znaczny, zmniejsza mobilność plemników, tym samym ograniczając ich możliwość osiągnięcia komórki jajowej (WHO 2010). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria ilościowej oceny stopnia aglutynacji nasienia (WHO 2010).

Tabela 5. Stopień aglutynacji nasienia (WHO 2010).

stopień		definicja
1	izolowany	< 10 plemników w aglutynacie, liczne wolne plemniki
2	umiarkowany	10–50 plemników na aglutynat, wolne plemniki

stopień	definicja	
3	duży	aglutynaty > 50 plemników, pojedyncze wolne plemniki
4	całkowity	wszystkie plemniki w aglutynatach, aglutynaty połączone między sobą

Podsumowanie prawidłowych parametrów jakościowych nasienia pochodzące z wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego zaprezentowano w tabeli poniżej (EAU 2010).

Tabela 6. Zakresy prawidłowych parametrów seminogramu (EAU 2010).

parametr	wartość
objętość ejakulatu (ml)	1,5 (1,4-1,7)
całkowita liczba plemników [10^6 /ejakulat]	39 (33-46)
koncentracja plemników [10^6 /ml]	15 (12-16)
całkowita ruchliwość [PR+NP, %]	40 (38-42)
ruch postępowy [PR, %]	32 (31-34)
żywołność (liczba żywych plemników, %)	58 (55-63)
morfologia plemników [%]	4 (3,0-4,0)
pH	$\geq 7,2$
leukocyty proksydazo-dodatnie [10^6 /ml]	< 1,0
cynk [μ mol/ejakulat]	$\geq 2,4$
fruktoza [μ mol/ejakulat]	≥ 13
neutralna glukozydaza [mU/ejakulat]	≥ 20

1.2.1.6 Leczenie niepłodności

Leczenie niepłodności ma na celu umożliwienie niepłodnej parze zajścia w ciążę. Postępowanie powinno być, o ile jest to możliwe, ukierunkowane na usunięcie przyczyny niepłodności. Interwencje dostępne w tej sytuacji obejmują edukację prokreacyjną, leczenie farmakologiczne, zabiegowe i techniki wspomaganego rozrodu (Kurzawa 2010).

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania można dokonać tzw. **farmakologicznej indukcji monoowulacji**. Przed przystąpieniem do takiego leczenia należy unormować masę ciała pacjentki, skontrolować drożność jajowodów oraz określić jakość nasienia partnera (Kuczyński 2012). W zależności od wyjściowej przyczyny zaburzeń, indukcję owulacji wykonuje się przy pomocy:

- cytrynianu klomifenu, rekombinowanych gonadotropin (rFSH, rLH) oraz wysokooczyszczonych moczopochodnych preparatów gonadotropin menopauzalnych (hMG) przy stwierdzeniu zespołu policyklicznych jajników;
- preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH u chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym;
- agonistów receptora D2 dopaminy u chorych z hiperprolaktynemią (*Kuczyński 2012*).

Jeżeli pierwotną przyczyną zaburzeń jest endometrioza, która potwierdzona została w badaniu laparoskopowym, przy I oraz II jej stopniu w leczeniu rekomendowane jest zastosowanie stymulacji jajczkowania oraz inseminacje domaciczne (p. niżej), do 6 cykli, natomiast u kobiet po 35. roku życia do 3 cykli. Jeżeli stwierdzany jest wyższy stopień zaawansowania choroby (III lub IV), wskazane jest chirurgiczne usunięcie ognisk endometriozy oraz przywrócenie prawidłowych warunków anatomicznych (*Kuczyński 2012*).

W wypadku jajowodowej przyczyny niepłodności u młodych kobiet dokonuje się korekty chirurgicznej drożności jajowodów, należy mieć jednak na względzie, że tego typu interwencja niesie ze sobą zwiększone ryzyko występowania w przyszłości ciąży pozamacicznych (*Kuczyński 2012*). Operacje chirurgiczne znajdują również zastosowanie przy obecności dużych mięśniaków modelujących błonę śluzową jamy macicy oraz w wypadku zrostów i przegród w jej obrębie (*Kuczyński 2012*).

1.2.1.6.1 Techniki wspomaganego rozrodu (ART)

Zgodnie z definicją WHO (*Zegers-Hochschild 2009*) **techniki wspomaganego rozrodu** (z ang. *assisted reproduction techniques*, ART) to wszystkie metody lecznicze, w tym obejmujące manipulacje ludzkimi oocytami, plemnikami oraz zarodkami w ramach zapłodnienia *in vitro*, w celu uzyskania ciąży.

Techniki wspomaganego rozrodu obejmują szeroki wachlarz metod, wśród których wymienić należy: inseminację wewnątrzmaciczną, docytoplazmatyczną iniekcję morfologicznie sprawdzonego nasienia, zapłodnienie pozaustrojowe (*in vitro*).

1.2.1.6.1.1 Inseminacja domaciczna (z ang. *Intra-uterine insemination, IUI*)

Inseminacja domaciczna jest techniką polegającą na mechanicznym wprowadzeniu nasienia do jamy macicy. Wskazaniami do jej zastosowania oprócz niepłodności idiopatycznej są endometrioza I lub II stopnia i łagodny czynnik męski niepłodności. Jeżeli zabieg ma zostać przeprowadzony u młodej osoby a przyczyną jest izolowany czynnik męski, rozważyć można inseminację w cyklu naturalnym. Odmienne, w pozostałych sytuacjach wskazane jest wykonanie **stymulacji jajników cytrynianem klomi-**

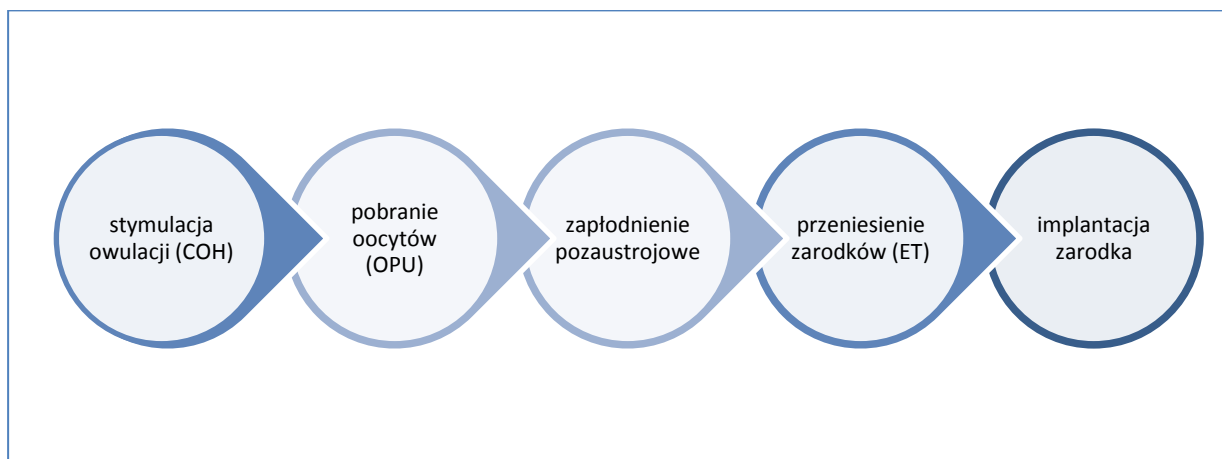
fenu. Jeżeli brak jest adekwatnej odpowiedzi na lek albo występują nasilone efekty antyestrogenowe, lub gdy wiek pacjentki przekracza 37 lat **rekomendowane jest zastosowanie rekombinowanych gonadotropin (rFSH, rLH) lub hMG** (Kuczyński 2012).

1.2.1.6.1.2 *Techniki sztucznego zapłodnienia pozaustrojowego z przeniesieniem zarodka*

Techniki sztucznego zapłodnienia pozaustrojowego z przeniesieniem zarodka (z ang. *in-vitro fertilisation - embryo transfer, IVF-EF*), wskazane są u chorych z jajowodowym czynnikiem niepłodności, z opornością na stymulację jajczkowania, nadmierną odpowiedzią na próbę stymulacji monoowulacji (więcej niż 3 pęcherzyki jajnikowe jednocześnie) oraz przy braku efektów inseminacji (Kuczyński 2012).

Etapy procesu wykonania zapłodnienia metodą IVF-ET schematycznie prezentuje poniższy wykres.

Wykres 1. Etapy zapłodnienia metodą *in-vitro* z przeniesieniem zarodka (IVF-ET).



W technice **IVF-ET** pozyskane po kontrolowanej stymulacji owulacji (z ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH*) komórki jajowe poddawane są selekcji, a następnie w odpowiednich warunkach fizykochemicznych, po 3-6 godzinach inkubacji, łączone są z zawiesiną przygotowanych plemników o koncentracji około 100 tys./ml. Po 72 godzinach dalszej inkubacji w warunkach mających odpowiadać środowiska wnętrza jajowodów dochodzi do rozwoju zarodków do etapu blastocysty. Po tym okresie oceniany jest potencjał rozwojowy zarodków oraz selekcja tych, które mają zostać przeniesione do jamy macicy (z ang. *Embryo Transfer, ET*). W zależności od wieku kobiety procesowi ET poddawane są 1 – 2 blastocysty (Kula 2011).

1.2.1.6.1.3 Docytoplazmatyczna iniekcja nasienia

Docytoplazmatyczna iniekcja nasienia (z ang. *intra-cytoplasmatic morphologically-selected sperm injection, ICSI*) plemnikami pobranymi z najądrzy jest metodą zapłodnienia pozaustrojowego stosowaną z wyboru w wypadku stwierdzenia azoospermii (Kuczyński 2012). Metoda ta polega na pobraniu gamet męskich bezpośrednio z najądrzy metodą mikrochirurgicznej punkcji (z ang. *Pericuteaneous Epididymis Sperm Aspiration, PESA*). Uzyskane w ten sposób komórki poddawane są selekcji, a następnie w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych, wstrzykiwane są bezpośrednio do oocytów uzyskanych w drodze stymulacji jajczkowania (Kula 2011, Zegers-Hochschild 2009, Kuczyński 2012). Reszta procesu jest analogiczna jak w klasycznej technice IVF-ET. Inne warianty ICSI różnią się źródłem pochodzenia plemników, które pozyskiwane mogą być prosto z nasienia lub drogą punkcji jądra (z ang. *testicular sperm aspiration, TESA*). Warto nadmienić, że przed zastosowaniem techniki ICSI wskazane jest wykonanie uzupełniającej diagnostyki genetycznej u mężczyzn, w tym ocena kariotypu oraz badanie chromosomu Y (Kuczyński 2012).

1.2.1.6.1.4 Stymulacja owulacji (z ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH*)

Zasadniczym elementem warunkującym możliwość zastosowania opisywanych wyżej technik wspomaganego rozrodu jest uzyskanie odpowiedniej liczby oocytów zdolnych do zapłodnienia. W tym celu stosowane są **farmakologiczne metody stymulacji owulacji, tzw. COH** (z ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*), po których metodą chirurgiczną pod kontrolą USG pobrać można odpowiednią liczbę komórek jajowych (Grygoruk 2013).

Kontrolowana stymulacja owulacji polega na wyhamowaniu naturalnej cyklicznej aktywności przysadki i jajników oraz zastosowaniu egzogennych substancji celem wywołania jednoczesnego rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych.

Powszechnie stosowanymi metodami indukcji owulacji są tzw. protokoły krótki oraz długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. Agoniści oraz antagoniści GnRH mają za zadanie wytłumienie odpowiedzi przysadki mózgowej na gonadotropiny (desensybilizację) i zahamowanie tym samym możliwości wyzwolenia piku LH, będącego sygnałem do owulacji. Czas desensytyzacji przysadki będącej wynikiem działania agonistów GnRH jest zależny od rodzaju agonisty i kryteriów jej rozpoznania – na ogół mieści się w przedziale 7 do 14 dni (Kuczyński 2005).

Z kolei **stosowane we wszystkich protokołach gonadotropiny** (zarówno rekombinowana folitropina alfa, rekombinowana folitropina beta jak i oczyszczana ludzka HMG pozyskiwana z moczu kobiet po menopauzie) mają za zadanie stymulację wzrostu pęcherzyków jajnikowych w sytuacji zablokowania

endogennego uwalniania gonadotropin. Na zakończenie stymulacji, celem wywołania owulacji konieczne jest zastąpienie endogennego piku LH (który zablokowany jest dzięki desensytyzacji przysadki) bodźcem zewnętrznym, jakim jest wstrzyknięcie gonadotropiny (hCG).

Rekombinowana folitropina alfa (*ChPL Gonal-f 2012*) jest podawana w postaci wstrzyknięć podskórnych, w zależności od stosowanego schematu stymulacji owulacji i wskazania:

- W przypadku braku jajczkowania (w tym u pacjentek z PCOS) – wskazanie A, folitropinę alfa podaje się codziennie (rozpoczynając dawkowanie w ciągu pierwszych 7 dni cyklu) kontrolując odpowiedź poprzez ultrasonograficzną ocenę wielkości pęcherzyka i (lub) wydzielania estrogenów. W czasie 24 do 48 godzin od uzyskania optymalnej odpowiedzi podawane jest wstrzyknięcie rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (r-hCG) lub oczyszczonej gonadotropiny łożyskowej (hCG) celem wywołania owulacji.
- U pacjentek w trakcie COH przed planowanym pobraniem komórek jajowych i zabiegiem zapłodnienia pozaustrojowego (wskazanie B) w postaci codziennych wstrzyknięć poczynawszy od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego w schematach z agonistami lub antagonistami GnRH. Na zakończenie w ciągu 24 do 48 godzin po ostatniej dawce rFSH podaje się pojedyncze wstrzyknięcie rekombinowanej lub oczyszczonej ludzkiej hCG celem wywołania owulacji.
- W skojarzeniu z lutropiną (rLH) w postaci codziennych wstrzyknięć, u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (wskazanie C), na zakończenie cyklu również stosuje się wstrzyknięcie gonadotropiny kosmówkowej dla wywołania owulacji.

Optymalny moment podania hCG i tym samym wywołania owulacji wyznaczany jest przez osiągnięcie odpowiedniego rozmiaru pęcherzyka wiodącego, tj. co najmniej 17 mm średnicy w ocenie ultrasonograficznej (*Copperman 2013*).

Grupy leków stosowane w protokołach stymulacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Leki w protokołach stymulacji owulacji z ich nazwami handlowymi.

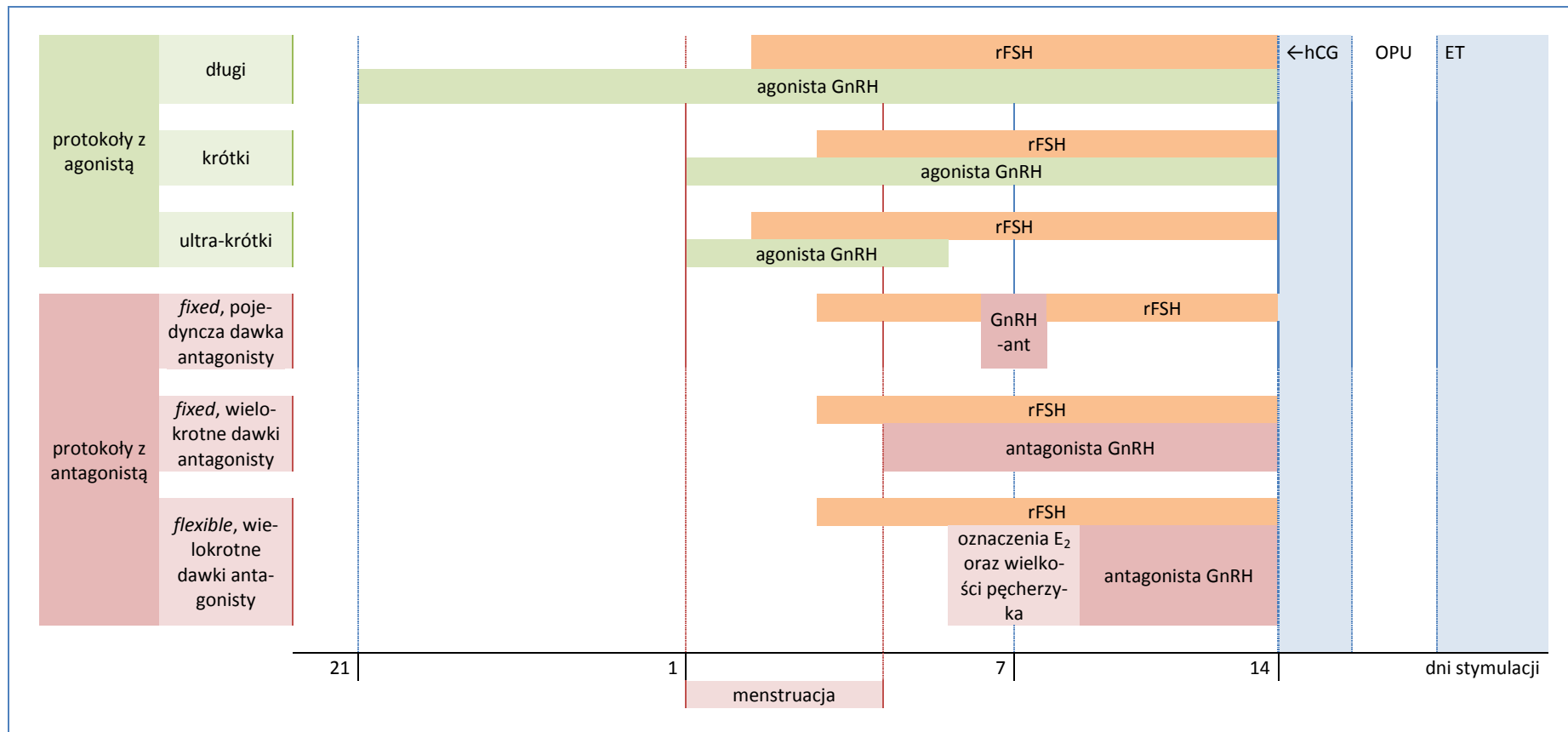
Grupa	substancja czynna	nazwa handlowa
agoniści GnRH	buserelina	Suprecur
	goserelina	Zoladex, Zoladex LA
	leuprorelina	Eligard, Leuprostin, Lucrin Depot,
	naferelina	Synarel, Synarella

Grupa	substancja czynna	nazwa handlowa
antagoniści GnRH	tryptorelina	Decapeptyl, Diphereline, Diphereline SR
	cetoreliks	Cetrotide
	ganireliks	Orgalutran
rFSH	follitropin alfa	Gonal F, Pergoveris*
	follitropin beta	Puregon
hMG	ludzka gonadotropina menopauzalna	Menogon, Menopur, Merional
LH	lutropin	Luveris, Pergoveris*
lek o aktywności wyzwalającej pik LH	gonadotropina kosmówkowa (hCG)	Choragon 5000, Pregnyl
	rekombinowana gonadotropina kosmówkowa (rhCG)	Ovitrelle

* preparat łączony lutropiny z folitropiną alfa.

Na wykresie poniżej zestawiono protokoły stymulacji owulacji przy wykorzystaniu agonistów (GnRH-a) oraz antagonistów GnRH (GnRH-ant).

Wykres 2. Protokoły stymulacji owulacji z antagonistami oraz agonistami GnRH (na podstawie Marci 2013, zmodyfikowane).



Protokoły z agonistami GnRH

W **protokole krótkim** podawanie agonisty GnRH rozpoczyna się od 1. dnia cyklu miesięczkowego, natomiast gonadotropiny włącza się od dnia 2. i kontynuuje do końca fazy pęcherzykowej (*Kuczyński 2012*). Charakterystycznym zjawiskiem obserwowanym przy podawaniu agonisty GnRH jest tzw. *flare-up phenomenon*. Związany jest on z fizjologiczną funkcją GnRH i polega na endogennym uwalnianiu przez stymulowaną przysadkę gonadotropin (endogennych FSH i LH), które w kolejnych dniach ciągłej podaży GnRH ulega zmniejszeniu i w końcu zahamowaniu (desensybilizacja). Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych uzyskiwana jest **przy pomocy wstrzyknięć rekombinowanych folitropin – alfa lub beta lub moczopochodnej gonadotropiny menopauzalnej**.

Szczególną postacią tej metody jest tzw. protokół **ultra-krótki**, w którym agonistów GnRH podaje się jedynie pomiędzy 2 a 5 dniem cyklu. Stymulacja FSH pozostaje w tym wariantcie bez zmian w stosunku do protokołu krótkiego i obejmuje całą fazę pęcherzykową cyklu (*Depalo 2012*).

W **protokole długim** agonistę GnRH wprowadza się do leczenia w połowie fazy lutealnej cyklu poprzedzającego, zaś gonadotropiny (rFSH – folitropiny alfa i beta, hMG) włącza się po desensybilizacji przysadki wcześniejszym leczeniem, po miesiączce, w fazie folikularnej (*Kuczyński 2012*). Zgodnie z informacjami odnalezionymi w literaturze, protokół długi z jest najczęściej stosowanym spośród protokołów z agonistami (*Kuczyński 2005, Hayden 2008*).

Protokoły z antagonistami GnRH

W protokołach tego typu antagonistą GnRH, mający na celu zahamowanie endogennego wydzielania gonadotropin, wprowadzany jest od 6. dnia cyklu indukowanego gonadotropinami egzogennymi (codzienne wstrzyknięcia folitropiny alfa lub beta). Antagonista GnRH w takich protokołach również ma zabezpieczać przed powstaniem piku LH i wyzwoleniem owulacji.

Protokoły z antagonistą GnRH mogą przynieść korzyść pacjentkom narażonym na zwiększone niebezpieczeństwo rozwoju zespołu hiperstymulacji jajników (z ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS*, p.niżej), stanowiącego powikłanie COH (*Kuczyński 2012*).

Zalety i wady protokołów z agonistami lub antagonistami GnRH zestawiono w tabeli poniżej (*Depalo 2012*).

Tabela 8. Zalety i wady protokołów stymulacji z agonistami oraz antagonistami GnRH (wg Depalo 2012, zmodyfikowane).

	protokoły z agonistą GnRH		Protokół z antagonistą	
	długi	krótki i ultra-krótki	dawkowanie <i>fixed</i>	dawkowanie <i>flexible</i>
zalety	<ul style="list-style-type: none"> • stabilne i niskie stężenia LH oraz progesteronu w czasie stymulacji • supresja wydzielania endogennego FSH prowadząca do powstania kohorty małych pęcherzyków w momencie rozpoczęcia stymulacji FSH, powodująca zsynchronizowany rozwój pęcherzyków 	<ul style="list-style-type: none"> • brak nadmiernej supresji jajników • wyjściowe stymulacja receptorów GnRH i następne wydzielanie endogennych gonadotropin wzmacnia efekty podawania gonadotropin egzogennych 	<ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowa, odwracalna supresja wydzielania gonadotropin pozwalająca na uniknięcie zjawisk <i>flare-up</i> oraz regulacji w dół receptorów GnRH w przysadce (z ang. <i>down regulation</i>) • podjęcie IVF w trakcie naturalnego cyklu miesięcznego • raczej endogenne wzrost niż supresja FSH pomiędzy cyklami dająca mniejsze efektywne dawki leków i krótsze leczenie niż w przypadku agonistów 	<ul style="list-style-type: none"> • mniejsza łączna dawka antagonisty • kohorta pęcherzyków ma więcej czasu na rozwój, co daje większą liczbę pęcherzyków w środkowej części fazy pęcherzykowej (z ang. <i>mid-follicular phase</i>)
wady	<ul style="list-style-type: none"> • dłuższe i bardziej złożone protokoły stymulacji • nagła stymulacja wysokimi dawkami gonadotropin oraz hormonów steroidowych za sprawą zjawiska <i>flare-up</i> • głęboki hipostrogonizm za sprawą regulacji w dół receptorów GnRH (z ang. <i>down regulation</i>) • ryzyko powikłań (OHSS) 	<ul style="list-style-type: none"> • następstwa zjawiska <i>flare-up</i> w środkowej części fazy pęcherzykowej 	<ul style="list-style-type: none"> • wysokie międzycyklowe stężenia FSH prowadzące do wtórnej rekrutacji pęcherzyków a w następstwie niesynchroniczny rozwój pęcherzyków 	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie LH pozostaje bez supresji we wczesnej fazie pęcherzykowej prowadząc do wzrostu stężenia E₂
uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększona liczba pobranych oocytów • dodatkowe szanse na uzyskanie ciąży z zamrożonych zarodków • poprawa rutynowego schematu czasowego leczenia pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> • protokół z mikrodawkami agonisty GnRH jest użyteczny u pacjentek ze słabą odpowiedzią (z ang. <i>poor responders</i>) • podanie kilku mikrodawk analogu GnRH w badaniach pozwalało na osiągnięcie odpowiedniego uwalniania gonadotropin przy uniknięciu efektów ubocznych klasycznych protokołów ze zjawiskiem <i>flare-up</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • więcej cykli IVF do wykonania w danym czasie • podjęcie stymulacji u pacjentek przed leczeniem przeciwnowotworowym (celem krioprezerwacji oocytów) 	<ul style="list-style-type: none"> • ułatwia dopasowanie schematu stymulacji do potrzeb pacjentki

W piśmiennictwie odnaleziono również informacje o dodatkowych protokołach stymulacji, jak np. z **cytrynianem klomifenu**, który znajduje zastosowanie u pacjentek < 30 r.ż., z niepłodnością nieznanego pochodzenia trwającą do 2-3 lat, u których planowane jest przeprowadzenie inseminacji domacicznej (Wołczyński 2011). Niepowodzenie takiego leczenia – brak odpowiedzi na stymulację cytry-

nianem klomifenu – kwalifikuje pacjentkę do podjęcia próby leczenia ocenianą w ramach niniejszego raportu folitropiną alfa (*ChPL Gonal-f 2012*).

1.2.1.6.1.5 Rokowanie po zabiegach ART

W piśmiennictwie odnaleźć można informacje o dużej roli tzw. rezerwy jajnikowej (z ang. *ovarian reserve*), jako parametru pomagającego przewidzieć trudności przy próbie zajścia w ciążę, w tym przy zastosowaniu ART (*Bancsi 2003, Kwee 2007, Al-Azemi 2011*).

Ocena rezerwy jajnikowej dokonywana może być na podstawie szeregu parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych, takich jak podstawowe stężenie FSH (*Bancsi 2003*), objętość jajników w ocenie ultrasonograficznej (*Kwee 2007*), jak również stężenia AMH (z ang. *Anti-Müllerian Hormone*) oraz inhibiny B (*Al-Azemi 2011*).

Podstawowe stężenie FSH we krwi jest istotną informacją, pomagającą w podjęciu decyzji o próbie zajścia w ciążę przy pomocy ART (*Bancsi 2003*). Wysokie wartości tego parametru, tj. stężenie FSH na początku cyklu przekraczające 15 mIU/ml wskazują na prawdopodobieństwo niepowodzenia procedury in vitro, natomiast wartości z przedziału 10 do 15 mIU/ml oznaczają niską rezerwę jajnikową (*Abdalla 2004*). Znajduje to odzwierciedlenie w zapisach rządowego Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016, gdzie w kryteriach wykluczenia wymienia się (*MZ 20/03/2013*):

- stężenie FSH > 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu;
- poziom hormonu antymullerowskiego (AMH) < 0,5 ng/ml.

Niskie stężenia AMH również poprzez swoją korelację z ograniczeniem rezerwy jajnikowej stanowić może czynnik ryzyka niepowodzenia procedury zapłodnienia pozaustrojowego (*Bancsi 2003*).

1.2.1.6.2 Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)

Zespół hiperstymulacji jajników (z ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS*) jest groźnym, jatrogennym powikłaniem kontrolowanej stymulacji owulacji. Jego istotą są przesunięcia pomiędzy przestrzeniami płynowymi ustroju kobiety, prowadzące z jednej strony do gromadzenia bogatobiałkowego płynu w tzw. trzeciej przestrzeni (jama otrzewnowa, opłucnej), z drugiej do zagęszczania przestrzeni wewnątrznaczyniowej (*Shmorgun 2011*). Powikłanie to ma najczęściej charakter łagodny, samoograniczający, jednak w niektórych przypadkach prowadzić może nawet do śmierci pacjentki. Częstość występowania OHSS po podaniu egzogennych gonadotropin szacowana jest na 3-6%

wszystkich cykli IVF, przy czym ciężka postać schorzenia występuje u 0,1-2% pacjentek (*Shmorgun 2011*).

Patofizjologia OHSS jest nieodłącznie związana z działaniem wazoaktywnych peptydów, z których kluczową rolę przypisuje się naczyniowo-nabłonkowemu czynnikowi wzrostu (z ang. *Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF*). Podanie hCG niezbędne do wywołania owulacji po fazie stymulacji gonadotropinami powoduje gwałtowny wzrost ekspresji mRNA kodującego VEGF oraz receptor typu 2 dla VEGF (VEGFR-2), co z kolei wiąże się ze zwiększeniem przepuszczalności ściany naczyniowej. Klinicznie prowadzi to do rozwoju dolegliwości bólowych brzucha, duszności, przez niewydolność nerek aż po zgon spowodowany hipoperfuzją wielonarządową, w szczególności nerek, serca i mózgu (*Fiedler 2012, Schmorgun 2011*).

Typowo wyróżnia się postaci wczesną oraz późną OHSS. **Wczesna** postać występuje bezpośrednio po stymulacji hCG w fazie lutealnej cyklu, natomiast **późna** rozwija się we wczesnej ciąży i jest wywołana przez endogenną hCG produkowaną w łożysku (*Fiedler 2012*).

Podział OHSS ze względu na stopień ciężkości objawów zaprezentowano w postaci poniższej tabeli (za *Fiedler 2012*, zmodyfikowane).

Tabela 9. Klasyfikacja OHSS (wg *Fiedler 2012*).

stopień OHSS	cechy kliniczne	wyniki laboratoryjne
Łagodny	<ul style="list-style-type: none"> dyskomfort/bóle jamy brzusznej łagodne nudności/wymioty biegunka powiększenie jajników 	<ul style="list-style-type: none"> bez istotnych zaburzeń
Umiarkowany	<ul style="list-style-type: none"> cechy łagodnego OHSS oraz ultrasonograficzne cechy płynu w jamie otrzewnej 	<ul style="list-style-type: none"> podwyższony hematokryt (Hct > 41%) podwyższona leukocytoza (WBC > 5000) hyporproteinemia
Ciężki	<ul style="list-style-type: none"> cechy łagodnego i umiarkowanego OHSS oraz kliniczne objawy płynu w jamie otrzewnej wysięk w jamach opłucnowych nasilona duszność oliguria/anuria uciążliwe nudności/wymioty średniego stopnia <i>ascites</i> niskie ciśnienie krwi/CVP nagły wzrost masy ciała (> 1 kg/24h) omdlenia silne bóle brzucha zakrzepica żylna 	<ul style="list-style-type: none"> hemokoncentracja (Hct > 55%) WBC > 25 000 klirens kreatyniny < 50 ml/min kreatynina > 1,6 mg/dl Na⁺ < 135 mEq/l K⁺ > 5 mEq/l podwyższona aktywność enzymów wątrobowych
Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> anuria/ostra niewydolność nerek arytmia powikłania zakrzepowo-zatorowe wysięk osierdziowy 	<ul style="list-style-type: none"> pogorszenie powyższych parametrów

stopień OHSS	cechy kliniczne	wyniki laboratoryjne
	<ul style="list-style-type: none"> • masywne gromadzenie płynu w jamach opłucnej • zakrzepica tętnicza • zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) • sepsa 	

Coraz cięższe objawy OHSS oraz bardziej nasilone odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych pozwalają na rozpoznanie cięższych postaci OHSS i są alarmującym sygnałem, który powinien skutkować szybkim podjęciem leczenia (p. niżej).

Znanych jest szereg czynników ryzyka wskazujących na możliwość rozwoju OHSS, które podzielić można na tzw. pierwotne, będące cechami pacjentki oraz wtórne, związane z odpowiedzią jajników na zastosowaną stymulację. Poszczególne czynniki ryzyka wraz z punktami odcięcia wyników laboratoryjnych zestawiono w tabeli poniżej (Fiedler 2012).

Tabela 10. Czynniki ryzyka rozwoju OHSS (wg Fiedler 2012).

czynnik ryzyka	punkt odcięcia
pierwotne czynniki ryzyka (związane z pacjentką)	
wysokie wyjściowe stężenie AMH	> 3,36 ng/ml (niezależny predyktor OHSS)
młody wiek	< 33 lata
wcześniej przebyty OHSS	umiarkowane i ciężkie przebiegi, zwłaszcza z hospitalizacją
obraz policystycznych jajników w USG	> 24 pęcherzyków antralnych łącznie w obydwu jajnikach
wtórne czynniki ryzyka (związane z odpowiedzią jajników na stymulację)	
wysoka liczba średnich/dużych pęcherzyków	≥ 13 pęcherzyków ≥ 11 mm średnicy > 11 pęcherzyków ≥ 10 mm średnicy
wysokie i narastające gwałtownie stężenia E ₂ i wysoka liczba pęcherzyków	E ₂ 5 000 ng/L i/lub ≥ 18 pęcherzyków wskazujących na rozwój OHSS
liczba uzyskanych oocytów	> 11 wskazuje na ryzyko rozwoju OHSS
poziom VEGF	bd.
podwyższone stężenie inhibiny-B	podwyższone stężenie w 5. dniu stymulacji gonadotropinami, w dniu pobrania oocytów oraz 3 dni wcześniej
podawanie hCG celem podtrzymania fazy lutealnej	nie dotyczy
rozwój ciąży (wzrost endogennego wydzielania hCG)	nie dotyczy

Warto podkreślić, że czynnikiem ryzyka jest zwiększone wydzielanie estradiolu w odpowiedzi na stymulację hCG, nie zaś sam podwyższony poziom E₂.

Opracowanych zostało szereg metod, mających zapobiegać rozwojowi OHSS. Pierwszą z opisywanych metod, o najwyższej skuteczności, jest odstąpienie od indukcji owulacji (tj. podania hCG) w przypadku wystąpienia kilku czynników ryzyka rozwoju OHSS (*Fiedler 2012*). Drugą popularną metodą jest tzw. *coasting*, który polega na przerwaniu podawania egzogennych gonadotropin oraz przesunięciu w czasie podania hCG do momentu zmniejszenia stężeń E_2 do „bezpieczniejszego” poziomu, typowo około 3 000 pg/nL (*Fiedler 2012*). Kolejną strategią, mającą zabezpieczyć przed rozwojem OHSS jest dostosowanie indywidualnej dawki hCG, należy mieć jednak na uwadze że choć 3 300 IU wystarczało do wywołania owulacji, to już redukcja dawki do poziomu 2 000 IU powodowała brak skuteczności leczenia (*Fiedler 2012*).

Większość przypadków OHSS ma przebieg samoograniczający i ustępuje samoistnie w przeciągu kilku dni (*Fiedler 2012*). Objawy łagodne do umiarkowanych do mogą być leczone objawowo w warunkach ambulatoryjnych, pod warunkiem zastosowania odpowiednio częstej kontroli (*Fiedler 2012*). W przypadku rozpoznania OHSS nie należy stosować niesteroidowych leków przeciwzapalnych o działaniu przeciwplatekciowym z uwagi na ich niekorzystny wpływ na proces implantacji zarodka oraz ryzyko rozwoju niewydolności nerek. Celem zapobieżenia progresji postaci umiarkowanej do ciężkiej OHSS i hospitalizacji można rozważyć nakłucie zagłębienia maciczo-odbytniczego. Paracetneza tj. nakłucie jamy otrzewnej wykonać można jedynie u pacjentek hospitalizowanych. Należy zauważyć, że objawy ciężkiego lub krytycznego OHSS są wskazaniem do hospitalizacji oraz ścisłej obserwacji i nawadniania dożylnego. Odpowiednie nawodnienie jest podstawowym sposobem zapobiegania nadmiernemu zagęszczeniu krwi, prowadzącemu do zaburzeń perfuzji narządowej (*Shmorgun 2011*). Przy stwierdzeniu objawów ciężkiej postaci OHSS rozważyć należy wprowadzenie odpowiedniego leczenia przeciwkrzepliwego (*Shmorgun 2011*) a sama diagnostyka i leczenie powinny przebiegać w warunkach oddziału intensywnej terapii.

1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Wskazania do stosowania leku Gonal-f, zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, odnoszą się do dorosłych kobiet (*ChPL Gonal-f 2012*) z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników) po braku odpowiedzi na zastosowanie cytrynianu klomifenu, lub u których stosowane są techniki wspomaganego rozrodu (ART), w ramach których wykonywana jest stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, lub otrzymujących rekombinowaną folitropinę alfa w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) w przypadkach znacznego niedoboru FSH i LH – hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH).

W raporcie populację docelową zdefiniowano zgodnie z powyższym wskazaniem, w przypadku populacji kobiet, u których stosowane są techniki metody ART dodatkowo zwracano uwagę, czy włączone badania obejmują populację spełniającą kryteria włączenia do Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego (*MZ 20/03/2013*).

1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

1.4.1 Brak jajczkowania (w tym PCOS) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu

Niepłodność kobieca nawet w 40% może być powodowana zaburzeniami owulacji. Brak owulacji wywołuje szereg schorzeń, których odpowiednia terapia jest bardziej właściwym postępowaniem niż farmakologiczna indukcja owulacji (Kaszuba – Modrzejewska 2014).

W odnalezionym w toku przeprowadzonego wyszukiwania badaniu *Bablok 2011*, w którym autorzy przeprowadzili wielośrodową analizę przyczyn niepłodności u 1 517 kobiet z Białegostoku, Poznania, Szczecina i Warszawy, aż w 71,82% przypadków nie stwierdzono istotnej patologii układu rozrodczego. U pozostałych kobiet rozpoznanymi przyczynami niepłodności były czynnik jajowodowy, endometrioza, zaburzenia owulacji oraz PCOS. Szczegółowe dane o częstości poszczególnych stwierdzanych przyczyn niepłodności w populacji polskich kobiet zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przyczyny niepłodności kobiecej w warunkach polskich (Bablok 2011).

Czynnik kobiecy	kobiety < 30 r.ż.	kobiety > 30 r.ż.	ogółem
czynnik maciczny	4,62%	6,90%	6,02%
zaburzenia owulacji (w tym PCOS)	44,67%	25%	31,33%
czynnik jajowodowy	29,79%	41,38%	38,55%
endometrioza	27,66%	37,07%	33,73%

Zasadniczym podziałem stosowanym do określenia zaburzeń owulacji jest klasyfikacja WHO:

- Grupa I: niewydolność układu podwzgórzowo-przysadkowego (podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy),
- Grupa II: dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowa (głównie w postaci syndromu policystycznych jajników),
- Grupa III: niewydolność jajników (NICE 2013).

Jednym z zaburzeń osi podwzgórzowo-przysadkowej jest **hiperprolaktynemia**. Stan ten charakteryzuje się nadmiarem prolaktyny (tzn. stężenia w surowicy ponad 20 ng/ml u kobiet). Hiperprolaktynemia może być wywołana organicznym uszkodzeniem osi podwzgórzowo-przysadkowej lub przez zaburzenia czynnościowe podwzgórzowej regulacji wydzielania prolaktyny (hiperprolaktynemia czynności-

wa) (Karasek 2006). Częstość występowania klinicznie jawnej hiperprolaktynemii zależy od badanej grupy i waha się od 0,4% w niewyselekcjonowanej zdrowej populacji dorosłych do 5% wśród pacjentów kliniki planowania rodziny (Jarzqb 2013). U kobiet najczęstszym objawem jest brak miesiączki, miesiączkowanie rzadkie i nieregularne bądź cykle bezowulacyjne (obserwuje się korelację między stopniem nasilenia objawów, a stężeniami prolaktyny). Uważa się, że hiperprolaktynemia jest przyczyną około 30% przypadków braku owulacji (Karasek 2006).

W grupie pacjentek z zaburzeniami owulacji szczególną populację stanowią pacjentki z rozpoznaniem **zespołu policystycznych jajników**, który jest heterogennym zaburzeniem charakteryzującym się nadmiarem androgenów, zaburzeniami jajczkowania oraz dysfunkcją i policystycznością jajników. Obecnie obowiązują kryteria rozpoznania PCOS zgodne z konsensusem ESHRE i ASRM ustalone w 2003 roku w Rotterdamie. Podstawę rozpoznania stanowi występowanie 2 spośród 3 poniższych kryteriów :

- rzadkie owulacje lub ich brak;
- kliniczne i/lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu;
- ultrasonograficzny obraz policystycznych jajników.

Objawy ujawniają się po pokwitaniu i trwają przewlekłe do okresu przekwitania (Skatba 2013).

Zespół policystycznych jajników występuje według różnych źródeł u 3-12% populacji kobiet w wieku rozrodczym (Jakubowski 2005, Krysiak 2006, Jakimiuk 2009, Bonaszewska 2010). U 75% występują zaburzenia miesiączkowania (rzadkie miesiączki lub wtórny brak miesiączki), a u około 20% prawidłowe miesiączki, ale w większości przypadków bez jajczkowania (Skatba 2013 z: Szczeklik 2013, Szpringer 2006).

Tabela 12. Odsetek kobiet z PCOS w populacji kobiet w wieku rozrodczym.

Źródło	Odsetek kobiet z PCOS w populacji kobiet w wieku rozrodczym
Jakubowski 2005	3-12%*
Bonaszewska 2010	6-9%
Jakimiuk 2009, Krysiak 2006	5-10%
Kotulski 2010	3-6%

* według autora publikacji górna podana granica może wynikać z mniej rygorystycznego przestrzegania kryteriów rozpoznawania PCOS.

Zgodnie z proponowaną rekomendacją dotyczącą postępowania z niepłodną parą przygotowaną przez ekspertów Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Pol-

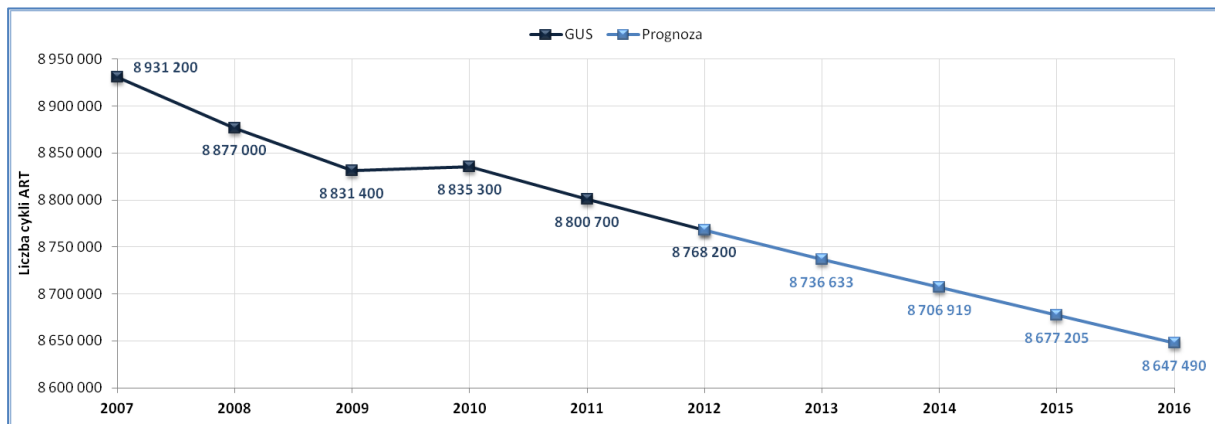
skiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu sposób indukcji owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania. U pacjentek z zespołem policystycznych jajników podaje się cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysoko oczyszczone moczopochodne preparaty gonadotropin menopauzalnych. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, przy braku odpowiedniej odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu może być wskazane podanie metforminy. Natomiast u pacjentek z hiperprolaktynemią stosuje się leki z grupy agonistów receptora D2 dopaminy. W przypadku niepłodności idiopatycznej postępowanie lecznicze zależy od wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności. We wszystkich grupach wiekowych pacjentek (< 30-39 lat) do stymulacji owulacji wskazane jest zastosowanie cytrynianu klomifenu i/lub gonadotropin (*SPiN 2014*).

W opinii ekspertów klinicznych z dziedziny położnictwa i ginekologii w Polsce średnio 11,36% kobiet w wieku reprodukcyjnym, występuje brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) (*Aestimo 2013*). Pomimo braku owulacji część kobiet w wieku reprodukcyjnym podejmuje nieskuteczne próby zajścia w ciążę. Zdaniem polskich ekspertów klinicznych jest to średnio 10,94% kobiet zmagających się z problemem braku jajczkowania (*Aestimo 2013*). Średnio u 26,50% kobiet z brakiem jajczkowania podejmujących nieskuteczne próby zajścia w ciążę do stymulacji owulacji stosowany jest cytrynian klomifenu (*Aestimo 2013*). Stąd odsetek kobiet w Polsce, u których występuje brak jajczkowania (w tym PCOS) nieskutecznie podejmujących próby zajścia w ciążę i które poddawane są leczeniu cytrynianem klomifenu wynosi: $11,36\% \times 10,94\% \times 26,50\% = 0,329\%$.

W opinii ekspertów klinicznych w dziedzinie położnictwa i ginekologii stymulacja owulacji za pomocą cytrynianu klomifenu jest nieskuteczna u średnio 20,50% kobiet. Skuteczność terapii z udziałem cytrynianu klomifenu wg badań klinicznych waha się od 28,07% (*Moll 2006*) do 32,00% (*Grzechocińska 2000*).

Powyższe dane odnoszą się do populacji kobiet w Polsce w wieku reprodukcyjnym, definiowanym jako wiek, w którym kobieta jest zdolna (biologicznie) do urodzenia dziecka. W praktyce statystycznej GUS (dla umiarkowanej strefy klimatycznej, w jakiej znajduje się Polska) przyjmuje się wiek 15-49 lat (*GUS 2014*). Na podstawie danych z GUS o liczebności kobiet w wieku rozrodczym z ograniczeniem wynikającym z *ChPL Gonal-f 2014* do osób dorosłych, wykonano prognozy tych liczebności na lata 2012-2016.

Rysunek 1. Liczebność dorosłych kobiet w wieku rozrodczym dla Polski na podstawie GUS (GUS 2009, GUS 2010, GUS 2013) oraz prognoza na lata 2012-2016.



Prognozowana liczba dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w roku 2014 wynosi 8 706 919 osób. Zatem liczba kobiet, u których występuje brak jajczkowania (w tym PCOS), nieskutecznie podejmujących próby zajścia w ciążę i które poddawane są leczeniu cytrynianem klomifenu jest równa 28 661 osób. Uwzględniając skuteczność cytrynianu klomifenu (*Grzechocińska 2000*) oraz odsetek kobiet podejmujących dalsze leczenie, uzyskuje się liczbę kobiet poddawanych leczeniu gonadotropinami (w analizowanej populacji) równą **2 498** osób w 2014 roku.

1.4.2 Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych w ramach technik rozrodu wspomaganego

Celem oszacowania liczebności populacji, która posiada wskazania do podania gonadotropin w trakcie COH przed planowanym pobraniem oocytów celem wykorzystania ich w trakcie procedur ART, dokonano przeglądu danych epidemiologicznych dostępnych w bazach informacji medycznej *Medline* przez *PubMed* oraz *EmBase*, jak również zasoby sieci Internet przez wyszukiwarkę *google.com*.

W toku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono szereg publikacji dotyczących populacji globalnej, krajów Europy (Wielkiej Brytanii, Francji), jak również te odnoszące się do warunków polskich (*Krasnodębski 2009, Milewski 2013, Sołtysiak 2008*).

W skali ogólnoświatowej problem niepłodności szacowany jest na 10 do 25% par starających się o dziecko (*Podolska 2011*). Podobne, choć nieco niższe szacunki podają autorzy publikacji *Kurzawa 2010*, zdaniem których niepłodność dotyka 13-15% par na całym świecie. Jednocześnie autorzy cytowanego opracowania podają informację o liczbie 700 tys. do 1 miliona par, które wymagają zastosowania ART w warunkach polskich (*Kurzawa 2010*).

Podobne odsetki par dotkniętych problemem niepłodności podawane są dla populacji polskiej i mieszczą się w zakresie od 15% (Milewski 2013) do 18-20% (Sanocka 2003, Krasnodębski 2009). W liczbach bezwzględnych przekłada się to na liczbę około 1 miliona par w wieku rozrodczym (Krasnodębski 2009, Milewski 2013, Sanocka 2003).

Podobne dane prezentowane są w odniesieniu do populacji Francji, gdzie niepłodność dotyka około 16,4% par oraz Wielkiej Brytanii, w której problem niepłodności występuje u 17% par (Milewski 2013). Jest to informacja zbieżna z odnalezioną na stronach NICE, gdzie zdaniem autorów szacunkowo 1 na 7 heteroseksualnych par ma problem z poczęciem dziecka (NICE 2013).

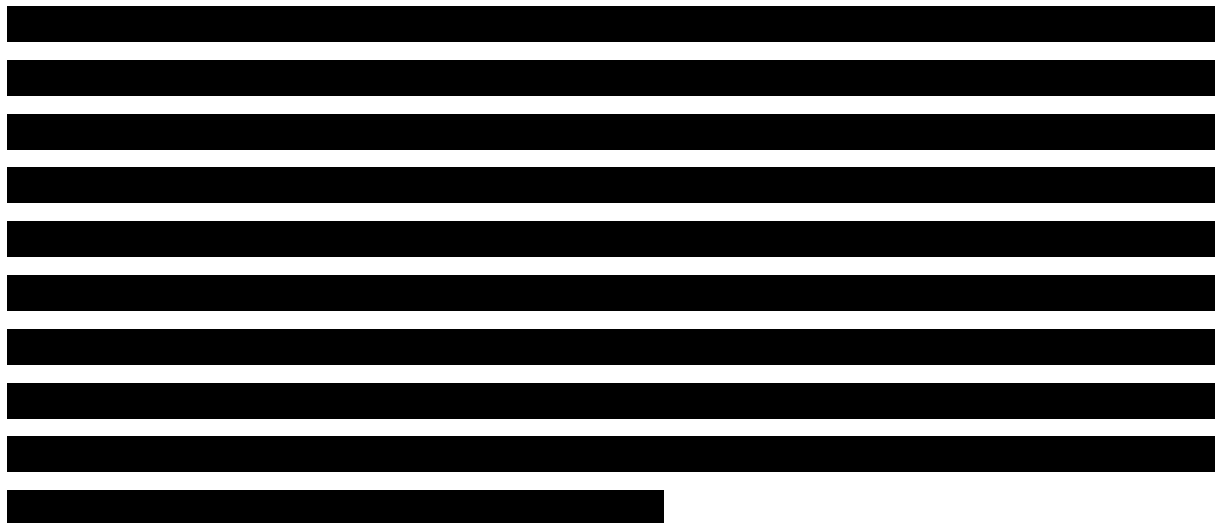
Jednocześnie należy zauważyć, że procedury ART stosowane są jak dotychczas jedynie u nieznacznego odsetka par, które zgłaszają problemy z poczęciem dziecka. Biorąc pod uwagę dane ESHRE raportowane przez Sekcję Płodności i Niepłodności PTG i dostępne pod adresem www.spin.org.pl, w warunkach polskich w roku 2011 zainicjowano 10 336 cykli stymulacji owulacji w celu zastosowania technik wspomaganego rozrodu.

W związku z uruchomionym od 1 lipca 2013 roku rządowym programem leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego powstał rejestr gromadzący dane dotyczące liczby uczestników programu oraz skuteczności stosowanej metody. Na stronach internetowych Ministerstwa Zdrowia opublikowany został komunikat przedstawiający wstępne wyniki omawianego rejestru, informując jednocześnie o planowanej publikacji szerszego opracowania do końca stycznia 2014 r. W komunikacie stwierdzono, że w roku 2013 do rządowego programu zgłosiło się ponad 8 000 par, z których ponad 5500 zakwalifikowano do dalszych procedur programowych. Na 1. wizytę oczekuje 2348 par, natomiast **4583 pary** rozpoczęły już leczenie. W komunikacie podano informacje o 701 potwierdzonych klinicznie ciążyach, zgłoszonych do Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji (MZ 2014).

Realizacja Programu MZ nie spowoduje zwiększenia liczby wykonywanych procedur technik wspomaganego rozrodu (w tym COH) w Polsce ze względu na brak kryterium finansowego włączenia do programu rządowego. Zatem należy przypuszczać, że również pary mogące samodzielnie finansować sobie całą procedurę będą starały się o włączenie do Programu MZ. Nie będzie miał tu znaczenia status refundacyjny leków do protokołów stymulacji. Pary, które nie zdążą skorzystać ze świadczeń w danym roku, będą przystępowały do leczenia w roku kolejnym. Natomiast osoby, które obecnie nie podejmują próby zastosowania ART ze względu na brak refundacji leków, i tak będą ograniczone dostępnością miejsca w Programie MZ. Na tej podstawie należy przypuszczać, że łączna liczba par poddawanych stymulacji jajników nie zmieni się istotnie w okresie funkcjonowania Programu MZ.

1.4.3 Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH

Hipogonadyzm hipogonadotropowy u kobiet charakteryzuje się niepełnym rozwojem lub brakiem czynności jajników, co objawia się pierwotnym lub wtórnym brakiem miesiączki. U chorych stwierdza się małe stężenie gonadotropin (LH i FSH), co jest wynikiem niedoboru GnRH. Większość przypadków hipogonadyzmu hipogonadotropowego ma charakter nabyty i jest spowodowane różnymi procesami patologicznymi zaburzającymi wydzielanie GnRH z podwzgórza. W przypadkach, w których wykluczono przyczyny nabyte i nie rozpoznano uwarunkowań genetycznych, rozpoznaje się idiopatyczny lub izolowany HH (Skatba 2013). W literaturze częstość tego schorzenia określa się jako bardzo rzadką (Carone 2012). Chorobowość IHH w populacji mężczyzn wynosi od 1 na 4 000 do 1 na 10 000 osób. Chorobowość IHH w populacji kobiet jest między 2 do 5 razy rzadsza niż w populacji mężczyzn (Skatba 2011, Brioude 2010).



Na podstawie wspomnianych wyżej badań, oszacowano średnią częstość IHH u kobiet na $0,000175/3,5 = 0,00005$. Uwzględniając proporcje hipogonadyzmu pierwotnego i wtórnego z badania Carone 2012, obliczono średnią częstość występowania obu typów hipogonadyzmu hipogonadotropowego, jako równą 0,00568% populacji kobiet w wieku rozrodczym.

Biorąc pod uwagę szacowaną na rok 2014 liczbę kobiet w wieku rozrodczym, liczbę kobiet kwalifikujących się do leczenia gonadotropinami oszacowano na [redacted]

1.5 Obecna praktyka kliniczna – Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego

Na chwilę powstawania niniejszego opracowania w warunkach polskich realizowany jest **Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016**. W obecnym kształcie programu, refundowane są wszelkie procedury związane z przeprowadzeniem zapłodnienia pozaustrojowego, jednak leki stosowane do stymulacji jajczkowania (COH), pozyskiwane są przez uczestników programu na zasadach wolnorynkowych, bez refundacji (MZ 20/03/2013).

Z Programu będą mogły skorzystać (MZ 20/03/2013):

- 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:
 - i. u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów.
 - ii. u pacjentek zdyskwalifikowanych z powodu braku szansy na powodzenie leczenia operacyjnego niepłodności,
 - iii. 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. I, II stopień, tak jak w lit. d,
 - ii. III, IV stopień, tak jak w lit. a
 - d. niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (idiopatyczna):
 - i. u kobiet do ukończenia 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 24 miesiące,
 - ii. u kobiet powyżej 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 12 miesięcy;
 - e. czynnik męski:
 - i. w przypadku stwierdzenia gęstości plemników poniżej 3 mln/mi nasienia,
 - ii. w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy,
 - iii. w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 - 15 mln/mi 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.

1.6 Opis ocenianej interwencji Gonal-f® (folitropin alfa)

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Gonal-f® (folitropin alfa) u pacjentek po nieskutecznej próbie leczenia cytrynianem kломifenu, w trakcie stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych podczas ART oraz u pacjentek z obniżonymi stężeniami FSH i LH.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 26 czerwca 2012 roku (*ChPL Gonal-f 2012*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Merck Serono Europe Ltd. 56 Marsh Wall Londyn E14 9TP Wielka Brytania

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/95/001/005; EU/1/95/001/025; EU/1/95/001/026; EU/1/95/001/027.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 20 października 1995 / 20 października 2010 r

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny.

1.6.3 Kod ATC

G03GA05.

1.6.4 Dostępne preparaty

Gonal-f 75 j.m. (5,5 mikrograma), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Gonal-f 300 j.m./0,50 ml (22 mikrogramy/0,50 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Gonal-f 300 j.m./0,5 ml (22 mikrogramy/0,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Gonal-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Gonal-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Gonal-f 900 j.m./1,5 ml (66 mikrogramów/1,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Gonal-f 1050 j.m./1,75 ml (77 mikrogramów/1,75 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia produktem Gonal-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu w moczu.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieoznaczalnego stężenia LH.

1.6.6 Wskazania

U dorosłych kobiet

- Brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników – z ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (z ang. *Assisted Reproductive Technologies, ART*), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation, IVF*), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (z ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- Gonal-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy $< 1,2$ j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt Gonal-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Gonal-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Gonal-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu Gonal-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem Gonal-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu Gonal-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników.

Kobiety z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt Gonal-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów.

Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu Gonal-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (**r-hCG**) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, **IUI**).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu Gonal-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (oceniającej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu Gonal-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko *down-regulation* podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu Gonal-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą.

Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt Gonal-f w dawce 150 j.m. do 225

j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie.

Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem Gonal-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. Gonal-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogenu, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę.

Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu Gonal-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG.

Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt Gonal-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

Stosowanie produktu leczniczego Gonal-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gonal-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego Gonal-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Gonal-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt Gonal-f przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Gonal-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu Gonal-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać codziennie.

1.6.8 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej;

- powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych;
- jajników;
- krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie;
- rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu Gonal-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników;
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży;
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży;
- pierwotna niewydolność jąder.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gonal-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu Gonal-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Gonal-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu Gonal-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem Gonal-f. Pogorszenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu Gonal-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt Gonal-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. do 75 j.m. co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu Gonal-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z Gonal-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (z ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przebieg opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub $> 3\ 300$ pmol/l w przypadku braku jajczkowania; $> 3\ 000$ pg/ml lub $> 11\ 000$ pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy ≥ 14 mm w przypadku braku jajczkowania; ≥ 20 pęcherzyków o średnicy ≥ 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu Gonal-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników. W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykliw stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\ 500$ pg/ml lub $> 20\ 200$ pmol/l i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni.

OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i należy włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków ciąży mnogich są to cięższe bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogich, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności.

Częstość występowania ciąży pozamacicznych po ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w wypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem Gonal-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu Gonal-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt Gonal-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu Gonal-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego.

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu Gonal-f.

Karmienie piersią

Produkt Gonal-f nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt Gonal-f jest wskazany do stosowania w niepłodności.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu Gonal-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu Gonal-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia produktem Gonal-f.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt Gonal-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili obecnej produkt Gonal-f nie jest refundowany ze środków publicznych w żadnym ze swoich wskazań rejestracyjnych (MZ 23/12/2013).

1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania folikulotropiny w leczeniu niepłodności i technikach wspomaganego rozrodu

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących stosowania folitropiny w leczeniu niepłodności i technikach wspomaganego rozrodu przeszukano doniesienia następujących organizacji oraz towarzystw naukowych:

- *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE);*
- *National Institute of Health and Care Excellence (NICE);*
- *Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (PTMR).*

W wytycznych postępowania w niepłodności, według wytycznych NICE u pacjentek z zaburzeniami jajczkowania po niepowodzeniu stymulacji cytrynianem klomifenu, obok zabiegu laparoskopowego oraz łączonej terapii metforminą z cytrynianem klomifenu, rozważyć należy **podawanie gonadotropin** (NICE 2013).

W trakcie kontrolowanej stymulacji owulacji prowadzonej w trakcie przygotowania do przeprowadzenia IVF-ET zalecane jest stosowanie **moczopochodnych lub rekombinowanych gonadotropin** (NICE 2013).

Z kolei w celu wywołania owulacji u kobiet z jej zaburzeniami z grupy I wg WHO (hipogonadyzm hipogonadotropowy) eksperci NICE rekomendują cykliczne podawanie GnRH lub **gonadotropin w połączeniu z hormonem luteinizującym** (NICE 2013).

Zdaniem ekspertów PTMR w grupie pacjentek z zaburzeniami jajczkowania oraz z PCOS w stymulacji owulacji podaje się cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysoko oczyszczone moczopochodne preparaty gonadotropin menopauzalnych (Kuczyński 2012).

Gonadotropiny wskazane są również do stosowania w protokołach stymulacji mnogiego jajczkowania przed wykonaniem procedury zapłodnienia pozaustrojowego (Kuczyński 2012).

Z kolei w zaburzeniach owulacji spowodowanymi hipogonadyzmem hipogonadotropowym w stymulacji owulacji zalecane jest stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH (Kuczyński 2012).

W dokumentach ESHRE nie odnaleziono wytycznych dla stosowania rekombinowanych gonadotropin.

Data ostatniego wyszukiwania: 21 stycznia 2014 r.

1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Gonal-f®

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest preparat rekombinowanej folitropiny alfa (Gonal-f), stosowany, u dorosłych kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, lub w protokołach stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego, oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH (*ChPL Gonal-f 2012*).

Wytyczne HTA (*AOTM 04/01/2010*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Przy doborze komparatorów przeprowadzono konsultacje z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2013*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

W wymienionych protokołach stymulacyjnych w miejsce [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela [redacted]
[redacted]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.9 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

Brak jajczkowania (w tym PCOS) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu

[Redacted text block]

Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych w ramach technik rozrodu wspomaganego

[Redacted text block]

Stosowani w protokołach stymulacji owulacji agoniści oraz antagoniści GnRH mają za zadanie wyhamowanie czynności przysadki mózgowej, aby zapobiec przedwczesnemu wystąpieniu piku LH bezpośrednio poprzedzającemu owulację. Z kolei zarówno hMG, uFSH, jak i rFSH beta mają, w sytuacji braku endogennego wydzielania gonadotropin przez przysadkę mózgową, zapewnić odpowiednią stymulację wzrostu pęcherzyków jajnikowych. Dodatkowo, w obydwu rodzajach schematów, niezależnie od stosowanego czynnika stymulującego wzrost pęcherzyków jajnikowych, niezbędne jest zastosowanie pojedynczej dawki hCG, która po uzyskaniu optymalnej stymulacji wywołać ma owulację.

Wymienione leki nie są na chwilę powstawania niniejszego opracowania refundowane w warunkach polskich we wskazaniu rozród wspomagany.

[Redacted text block]

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

1.10 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny cetoreliksu

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTM 4/01/2010), w analizie klinicznej oceniane są efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe.

W przypadku leczenia pacjentek z brakiem jajczkowania, w tym chorych z rozpoznaniem PCOS, naczelnym celem leczenia jest uzyskanie owulacji oraz uzyskanie dominującego pęcherzyka. Dodatkowo, istotnym wydaje się ocena częstości uzyskanych ciąż klinicznych i trwających, ciąż mnogich. Docelowo, stosowane leczenie umożliwić ma uzyskanie potomstwa, z tego względu ocenie należy poddać liczbę żywych urodzeń oraz ciąż utraconych. Konieczna jest również ocena bezpieczeństwa, ryzyka poronień i zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS).

W odniesieniu do procedur ART zasadniczym problemem w kontrolowanej stymulacji owulacji (COH) jest zapewnienie odpowiedniej liczby materiału do skutecznego przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego. Na pierwszym etapie procedury IVF-ET szczególnie istotnym punktem końcowym wydaje się ocena liczby uzyskanych w wyniku stymulacji oocytów. We wszystkich schematach stymulacji owulacji (zarówno w protokołach z agonistami, jak również antagonistami GnRH) konieczne jest podawanie gonadotropin stymulujących wzrost pęcherzyków jajnikowych przy braku obecności endogenego bodźca, których łączna dawka również wydaje się być istotnym klinicznie punktem końcowym. Drugim etapem procedury jest przeprowadzenie zapłodnienia pozaustrojowego. W tym aspekcie oceniony powinien zostać odsetek skutecznych zapłodnień komórek jajowych i liczba uzyskanych w ten sposób zarodków. Ostatnim krokiem IVF-ET jest wprowadzenie zarodka do jamy macicy. Istotnymi punktami końcowymi ocenianymi w odniesieniu do tego etapu leczenia są częstość zagnieżdżeń zarodka i dalej – częstości występowania ciąż (klinicznych oraz trwających > 12 tyg.), ostatecznie – liczba żywych urodzeń. Istotnym elementem oceny skuteczności leczenia jest również analiza częstości niepowodzeń całej procedury, w tym częstość poronień, a także liczba ciąż mnogich. Niezbędnym elementem oceny jest również analiza częstości poszczególnych działań niepożądanych, w szczególności zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS).

W leczeniu znacznego niedoboru LH i FSH suplementacja hormonalna umożliwić ma wystąpienie prawidłowego cyklu miesięcznego, w szczególności owulacji, dlatego jako główny punkt końcowy oceniany w takiej populacji należy przyjąć częstość występowania owulacji. Docelowo, analogicznie jak w powyższych wskazaniach, leczenie ma dawać szanse na potomstwo, stąd jako dodatkowe punkty końcowe należy ocenić częstość występowania ciąż, w tym ciąż mnogich, jak również odsetek urodzeń żywych i poronień, a także zużycie gonadotropin i czas stymulacji. Konieczna jest również ocena bezpieczeństwa stosowanego leczenia oraz ryzyka zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS).

1.11 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących produktu Gonal-f® stosowanego w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*

Dane na temat refundacji leku Gonal-f odnaleziono jedynie na stronach francuskiej HAS.

W swoim dokumencie datowanym na 23 września 2009 francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dla produktu Gonal-f we wskazaniach rejestracyjnych przy 100% stopie refundacji leku (HAS 2009).

Brytyjska NICE w wytycznych leczenia niepłodności, nie wymieniając nazw handlowych, zaleca stosowanie rekombinowanych preparatów gonadotropin podczas stymulacji owulacji (COH) wykonywanej celem pobrania oocytów do dalszego zastosowania w technikach wspomaganego rozrodu – IVF-ET (NICE 2013).

Dodatkowo, na stronach szkockiej SMC odnaleziono pozytywną rekomendację z dnia 10 marca 2008 r. dla produktu Pergoveris, zawierającego rekombinowaną folitropinę alfa oraz rekombinowaną lutropinę, stosowanego w stymulacji jajczkowania u pacjentek z ciężkim niedoborem FSH i LH (SMC 2008).

Data ostatniego wyszukiwania: 23 stycznia 2014 r.

1.12 Zakres analiz

1.12.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania rekombinowanej folitropiny alfa (preparat Gonal-f). Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorosłe kobiety z brakiem jajczkowania (w tym z PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; lub zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu; lub stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH (stężenie endogennego LH w surowicy $< 1,2$ j.m./l);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – rekombinowana folitropina alfa (Gonal-f) stosowana samodzielnie (u kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC), w schematach z antagonistami GnRH (cetoreliks, ganireliks) lub z agonistą GnRH (tryptorelina) (protokół krótki lub długi) w przebiegu COH (u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach ART) lub w skojarzeniu z rekombinowaną lutropiną (u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH, hipogonadyzm hipogonadotropowy, HH);
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – wystąpienie owulacji, uzyskanie dominującego pęcherzyka, ciążę (kliniczne, trwające, mnogie), żywe urodzenia, zużycie gonadotropin, czas stymulacji, przerwanie stymulacji, zespół hiperstymulacji jajników (OHSS), bezpieczeństwo (u kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC); liczba pobranych oocytów, częstość przerwania procedury hiperstymulacji, zużycie gonadotropin, odsetek zapłodnień i implantacji, odsetek ciąż klinicznych i trwających, odsetek urodzeń żywych, odsetek poronień, częstość występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), ocena bezpieczeństwa (u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach ART); wystąpienie owulacji, ciążę, poronienia, urodzenia żywe, zużycie gonadotropin, czas stymulacji, zespół hiperstymulacji jajników (OHSS), bezpieczeństwo (u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH, hipogonadyzm hipogonadotropowy, HH).

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.12.2 Analiza ekonomiczna

Przy ustaleniach dotyczących zakresu analizy ekonomicznej przeprowadzono konsultacje z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2013).

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Gonal-f® w populacji docelowej określonej we wniosku, tj. u kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników, PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, lub w stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu oraz w skojarzeniu z hormonem luteinizującym w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH – hipogonadyzm hipogonadotropowy, HH.

W rozpatrywanym wskazaniu obecnie nie są refundowane żadne technologie medyczne, dlatego w analizie ekonomicznej należy uwzględnić technologie najczęściej stosowane mimo ich pełnej odpłatności dla pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ocenie skuteczności należy właściwie wybrać punkty końcowe, na podstawie których będzie wykonane wnioskowanie. W analizowanym problemie decyzyjnym standardowa ocena przeżycia w horyzoncie dożywotnym, z oceną użyteczności, może być niewłaściwa lub trudna do wykonania. W przypadku konieczności wykonania pełnej analizy ekonomicznej (z oceną różnic w efektach zdrowotnych), bardziej właściwa będzie raczej ocena kosztów efektywności, przy miarach efektów innych, niż przeżycie całkowite (np. porównanie częstości uzyskiwanych ciąż, lub urodzeń).

W ocenie kosztów porównywanych gonadotropin należy wziąć pod uwagę zużycie zasobów (poszczególnych leków) z badań klinicznych, jeśli to możliwe, w postaci średnich z oszacowaniem zakresu zmienności. W przypadku wykonywania analizy minimalizacji kosztów, należy przyjąć horyzont czasowy obejmujący zastosowanie jednego cyklu leczenia. W takim przypadku nie będzie konieczne przeprowadzenie dyskontowania kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

1.12.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna obejmować porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy. Scenariusz aktualny powinien obrazować wydatki związane ze stosowaniem leczenia w trzech rozważanych wskazaniach w chwili obecnej (brak refundacji gonadotropin), kiedy koszty

z tym związane w całości ponoszą pacjentki. W scenariuszu nowym natomiast, należy przyjąć, że wszystkie leki będą refundowane ze środków publicznych.

W analizie należy oszacować częstości stosowania poszczególnych rodzajów gonadotropin w poszczególnych wskazaniach i koszty całkowite obliczyć jako średnią ważoną kosztów poszczególnych substancji, uwzględniając obie zdefiniowane perspektywy (PPP i PPP+P).

W analizie należy oszacować prognozowane zapotrzebowanie na rozpatrywane zastosowania gonadotropin oraz liczebność populacji docelowej. Dopuszczalne jest oparcie oszacowań łącznych kosztów stosowania badanych interwencji bezpośrednio na zużyciu zasobów (liczbach cykli leczenia), z pominięciem etapu kalkulacji liczby pacjentek (par). Analiza wpływu na budżet powinna uwzględniać niepewność oszacowań związanych z prognozowanym zużyciem preparatów uwzględnionych w analizie, w ramach wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

Należy przeprowadzić analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne związane z finansowaniem wnioskowanej terapii.

W przypadku, gdy BIA wykaże wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego, należy wykonać dodatkowo analizę racjonalizacyjną, przedstawiającą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

2 Piśmiennictwo

- Abdalla 2004** Abdalla H, Thum M. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human reproduction (Oxford, England)*2004;19(4):893–8.
- Abrao 2013** Abrao M, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2013. e-pub ahead of print
- Al-Azemi 2011** Al-Azemi M, Killick S, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, et al. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Human reproduction* 2011;26(2):414–22.
- AOTM 2013** Sposób oceny wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków wspomagających leczenie niepłodności. AOTM-OT-0763-18(2)/AB_AZa/2013 z dnia 02 sierpnia 2013 r.
- AOTM 4/01/2010** Zarządzenie nr 1/2010 prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04_012010.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 listopada 2013 r.
- Bablok 2011** Bablok L, Dziadecki W, Szymusik I, Wolczynski S, Kurzawa R, Pawelczyk L, i in. Patterns of infertility in Poland - multicenter study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(6):799–804.
- Bączkowski 2012** Bączkowski T, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych. *Przewodnik lekarza* 2012; 15(1), 154-158.
- Badawy 2012** Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman E. Strategies for Pituitary Down-regulation to Optimize IVF/ICSI Outcome in Poor Ovarian Responders. *Journal of reproduction & infertility*2012;13(3):124–30.
- Bancsi 2003** Bancsi L, Broekmans F, Mol B, Habbema J, te Velde E. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and sterility*2003;79(5):1091–100.
- Banaszewska 2010** Banaszewska B, Spaczyński R, Pawelczyk L. Statins in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 2010;81(8):618–621.
- Brioude 2010** Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, Brailly-Tabard S, Chanson P, Guiochon-Mantel A, Young J. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol*. 2010 May;162(5):835-51.
- Carone 2012** Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(11):996-1002.
- ChPL Gonal-f 2012** EMEA/H/C/000071 -II/0111 Gonal-f Gonal-f 75 j.m. (5,5 mikrograma), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań - Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 29 czerwca 2012 r.
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medi>

cines/000071/human_med_000811.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Data ostatniego dostępu: 20 stycznia 2014

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Copperman 2013	Copperman A, Benadiva C. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature. Reproductive biology and endocrinology : RB&E. 2013. p. 20.
Depalo 2012	Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). Reproductive biology and endocrinology : RB&E2012;10:26.
EAU 2010	G.R. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C Guidelines on Male Infertility.
Fiedler 2012	Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. Reproductive Biology and Endocrinology.2012;10(1):32.
Grygoruk 2013	Grygoruk C, Mrugacz G, Grusza M, Ratomski K, Stasiewicz-Jarocka B, Pietrewicz P. Wpływ stanu czynnościowego jajników na wyniki kontrolowanej hiperstymulacji hormonalnej. Pol. Merk. Lek. 2013; (34): 324-328.
Grzechocińska 2000	Grzechocińska B, Fracki S, Marianowski L. Results of clomiphene citrate ovarian stimulation vs laparoscopic electrocoagulation of the ovaries in infertile women with PCOS. Ginekol Pol. 2000;71(9):979-983.
GUS 2009	Oleński J, Dmochowska H, Nowak L, Poławska H, Rogalińska D, Szydłowska G, Tkaczyk W, Walkowska K, Zgierska A. Rocznik demograficzny. Roczniki branżowe. Główny urząd statystyczny. Warszawa 2009
GUS 2010	Oleński J, Dmochowska H, Nowak L, Poławska H, Rogalińska D, Szydłowska G, Tkaczyk W, Walkowska K, Zgierska A. Rocznik demograficzny. Roczniki branżowe. Główny urząd statystyczny. Warszawa 2010
GUS 2013	Witkowsk J, Dmochowska H, Adach-Stankiewicz E, Adamczewski W, Bielak R, Jeznach M, Kamińska-Gawryluk E, Kursa L, Nowak L, Poławska H, Rogalińska D, Szydłowska G, Tkaczyk W, Walkowska K, Woźniak H, Zgierska A, Żyra M. Rocznik demograficzny. Roczniki branżowe. Główny urząd statystyczny. Warszawa 2010
GUS 2014	Pojęcie stosowane w badaniach statystycznych statystyki publicznej. GUS 2014. Dostęp on-line: http://www.stat.gov.pl/gus/definicje_PLK_HTML.htm?id=POJ-1729.htm
HAS 2009	Commission de la transparence. Avis 23 septembre 2009. Gonal-f 75 UI (5,5 microgrammes), poudre et solvant pour solution injectable B/1 flacon (CIP : 357

792-9) B/5 flacons (CIP : 357 793-5) Gonal-f 300 UI/0,5 ml (22 microgrammes/0,5 ml), solution injectable en stylo prérempli B/1 cartouche (CIP : 363 479-7) Gonal-f 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable B/1 flacon (CIP : 357 798-7) Gonal-f 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), solution injectable en stylo prérempli B/1 cartouche (CIP : 363 480-5) Gonal-f 900 UI/1,5 ml (66 microgrammes/1,5 ml), solution injectable en stylo prérempli B/1 cartouche (CIP : 363 481-1) Gonal-f 1050 UI/1,75 ml (77 microgrammes/1,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable B/1 flacon (CIP : 357 801-8)

Dostępne online pod adresem:

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/gonal_f_-_ct-7073.pdf

Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2014 r.

Hayden 2008

Hayden C. GnRH analogues: applications in assisted reproductive techniques. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2008;159 Suppl 1:S17–25.

Higgins 2011

Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

Jakiel 2006

Jakiel G, Robak-Chołubek D, Tkaczuk-Włach J. Zespół policystycznych jajników. Przegląd Menopauzalny 2006; 4: 265–269

Jakimiuk 2009

Jakimiuk AJ, Issat T. PCOS and cancer risk. FOLIA HISTOCHEMICA ET CYTOBIOLOGICA. 2009;47(5)

Jakubowski 2005

Jakubowski L. Genetic aspects of Polycystic Ovary Syndrome. Endokrynologia Polska. 2005;3(56)

Jarząb 2013

Jarząb B. Choroby układu wewnątrzwydzielniczego. W Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Kraków 2013

Karasek 2006

Karasek M, Pawlikowski M, Lewiński A. Hyperprolactinemia: causes, diagnosis, and treatment. Endokrynol Pol. 2006;57(6):656–662.

Kaszuba-Modrzejewska 2014

Kaszuba-Modrzejewska M, Łukaszuk K. Standardowe metody stymulacji owulacji. Invicta University. Invicta.

Dostęp on-line:

http://www.invicta.pl/1185/standardowe_metody_stymulacji_owulacji.html

Krasnodębski 2009

Krasnodębski J, Ćwiklicki J. Zapłodnienie pozaustrojowe – temat nadal aktualny. Ginekologia Praktyczna 2009: 17(1) 36-39.

Krysiak 2006

Krysiak R, Okopień B, Gdula-Dymek A, Herman ZS. Update on the management of polycystic ovary syndrome. Pharmacol Rep. 2006;58(5):614-25.

Kuczyński 2005

Kuczyński W. Kontrolowana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny. Ginekologia Praktyczna 2005; 84, 4: 73-77

Kuczyński 2012

Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawelczyk L, Poreba R, Radowski S, i in. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności. Ginekol Pol. 2012;83(2):149–54.

Kula 2011

Kula K. Słowikowska-Hilczler (red.). Techniki wspomaganego rozrodu. W Medycyna rozrodu z elementami seksuologii. Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Łódź 2011.

Dostępne online pod adresem: <http://www.andrologia-eaa.umed.lodz.pl/dokumenty/Medycyna%20Rozrodu%20z%20Seksuologia%20011%20skrypt.pdf>

Data ostatniego dostępu: 31 października 2013 r

- Kurzawa 2010** Kurzawa R, Kaniewska D, Bączkowski T. Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny. Przewodnik Lekarza 2010; 2: 149-152.
- Kwee 2007** Kwee J, Elting M, Schats R, McDonnell J, Lambalk C. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. Reproductive biology and endocrinology : RB&E. 2007. p. 9.
- Liu 2011** Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. [Internet]. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada . 2011. p. 1165–75.
- Macer 2013** Macer M, Taylor H. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstetrics and gynecology clinics of North America 2012;39(4):535–49.
- Marci 2013** Marci R, Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Soave I, Marra E, et al. GnRH antagonists in assisted reproductive techniques: a review on the Italian experience. [Internet]. European review for medical and pharmacological sciences. 2013. p. 853–73
- Mascarenhas 2012** 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. PLoS Med. 18 grudnia 2012;9(12):e1001356.
- Milewski 2013** Milewski R, Milewska AJ, Czerniecki J, Leśniewska M, Wołczyński S. Analiza profilu demograficznego pacjentów leczonych z powodu niepłodności metodami rozrodu wspomaganego w latach 2005-2010. Ginekol Pol 2013; 84(07):609-614
- Moll 2006** Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. BMJ. 2006;332(7556):1485. doi:10.1136/bmj.38867.631551.55.
- MZ 20/03/2013** Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016. Warszawa 20 marca 2013 r.
Dostępne online po adresie
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_leczeni nieplodnosci_20032013.pdf
Data ostatniego dostępu: 22 stycznia 2014 r
- MZ 2014** Komunikat na stronach Ministerstwa Zdrowia. Program in vitro – 701 ciąż potwierdzonych klinicznie.
Dostępne online pod adresem:
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=033121>
Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014 r.
- MZ 23/12/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=033091>
Data ostatniego dostępu: 22 stycznia 2014 r.
- NICE 2013** Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline 156.

Dostępne online pod adresem:
<http://guidance.nice.org.uk/CG156/NICEGuidance/pdf/English>

Data ostatniego dostępu: 22 stycznia 2014 r.

PBAC 2010

Dostępne online pod adresem:
[http://www6.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/707FA2F04639A78BCA257BF0001BB0A5/\\$File/hMG%20Menopur%20Ferring%20PSD%202012-03%20FINAL.pdf](http://www6.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/707FA2F04639A78BCA257BF0001BB0A5/$File/hMG%20Menopur%20Ferring%20PSD%202012-03%20FINAL.pdf)

Data ostatniego dostępu 23 stycznia 2014 r.

Podolska 2011

Podolska M, Bidzan M. Niepłodność jako problem psychologiczny. Ginekol Pol.2011, 82, 44-49.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Sanocka 2003

Sanocka D, Kurpisz M Infertility in Poland--present status, reasons and prognosis as a reflection of Central and Eastern Europe problems with reproduction. Med Sci Monit. 2003 Mar;9(3):SR16-20.

Shmorgun 2011

Shmorgun D, Claman P, Gysler M, Hemmings R, Cheung A. The Diagnosis and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. joint SOGC-CFAS clinical practice guideline. J Obstet Gynaecol Can 2011;33(11):1156-1162.

Dostępne online:
http://www.jogc.com/abstracts/full/201111_SOGCClinicalPracticeGuidelines_1.pdf

Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014 r.

Skalba 2011

Skalba P, Guz M. Hypogonadotropic hypogonadism in women. Pol J Endocrinol 2011; 62 (6): 560-567

Skalba 2013

Skalba P. Choroby układu wewnątrzwydzielniczego: Choroby jajników. W Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Kraków 2013

SMC 2008

Scottish Medicines Consortium follitropin alfa 150 IU/lutropin alfa 75 IU for solution for injection (Pergoveris®) No. (444/08).

Dostępne online pod adresem:
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/follitropinalfa_for_solution_for_injection__Pergoveris__Abbreviated__FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf

Data ostatniego dostępu 22 stycznia 2014 r

- Sołtysiak 2008** Sołtysiak E. Niepłodność kobieca. Wyniki badania histerosalpingografii u kobiet w województwie mazowieckim, leczonych z powodu niepłodności. *Gin Prakt.* 2008; 1: 32-25.
- SPiN 2014** Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawełczyk L, Poręba R, Radowski S, Szamatowicz M, Wołczyński S. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne . Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. 2012
Dostęp on-line:
<http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf>
- Szpringer 2006** Szpringer AE, Lutnicki KR, Zych IR. Zespół policystycznych jajników a zaburzenia czynności jednostki włosowo-łojowej w praktyce dermatologicznej. *Wiadomości lekarskie.* 2006. LIX;11-12.
- Teede 2010** Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC* 2010;8:41.
- WHO 2010** WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. Dostępne online pod adresem:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014
- Wilkes 2009** Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A and Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Family Practice* 2009;26: 269–274.
- Wojtyś 2010** Wojtyś J. Zaburzenia miesiączkowania u dziewcząt – kryteria diagnostyczne. *Endokrynol. Ped.*, 9/2010;1(30): 109-110; abstrakt.
- Wołczyński 2011** Wołczyński S, Radwan M (red). Algorytmy diagnostyczno – lecznicze w zastosowaniu do niepłodności.
Dostępne online pod adresem:
http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2013 r.
- Zegers-Hochschild 2009** Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, i in. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1520–4.

Załączniki

Rozdział

III

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.4 Spis tabel

<i>Tabela 1. Przyczyny niepłodności kobiecej w warunkach polskich (Bablok 2011).</i>	13
<i>Tabela 2. Klasyfikacja zaburzeń miesiączkowania wg WHO (Wojtyś 2010).</i>	14
<i>Tabela 3. Określenia stosowane w odniesieniu do seminogramu (WHO 2010).</i>	17
<i>Tabela 4. Ocena ruchu plemników (WHO 2010).</i>	18
<i>Tabela 5. Stopień aglutynacji nasienia (WHO 2010).</i>	18
<i>Tabela 6. Zakresy prawidłowych parametrów seminogramu (EAU 2010).</i>	19
<i>Tabela 7. Leki w protokołach stymulacji owulacji z ich nazwami handlowymi.</i>	23
<i>Tabela 8. Zalety i wady protokołów stymulacji z agonistami oraz antagonistami GnRH (wg Depalo 2012, zmodyfikowane).</i>	27
<i>Tabela 9. Klasyfikacja OHSS (wg Fiedler 2012).</i>	29
<i>Tabela 10. Czynniki ryzyka rozwoju OHSS (wg Fiedler 2012).</i>	30
<i>Tabela 11. Przyczyny niepłodności kobiecej w warunkach polskich (Bablok 2011).</i>	33
<i>Tabela 12. Odsetek kobiet z PCOS w populacji kobiet w wieku rozrodczym.</i>	34



3.5 Spis wykresów

<i>Wykres 1. Etapy zapłodnienia metodą in-vitro z przeniesieniem zarodka (IVF-ET).</i>	21
<i>Wykres 2. Protokoły stymulacji owulacji z antagonistami oraz agonistami GnRH (na podstawie Marci 2013, zmodyfikowane).</i>	25