

# **Folitropina beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności**

**Analiza problemu decyzyjnego**





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>7</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Populacja</b> .....	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	10
2.2 Epidemiologia.....	10
2.3 Patogeneza i etiologia.....	12
2.4 Klasyfikacja.....	12
2.5 Objawy.....	13
2.6 Diagnostyka.....	13
2.7 Leczenie.....	14
2.7.1 Indukcja owulacji w technikach rozrodu wspomaganego medycznie.....	15
2.8 Rokowanie.....	20
<b>3 Interwencja – folitropina beta (Puregon®)</b> .....	<b>22</b>
3.1 Wskazania.....	22
3.2 Dawkowanie.....	23
3.3 Przeciwwskazania.....	24
3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	24
3.5 Działania niepożądane.....	25
3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny beta (Puregon®) w stymulacji jajczkowania u kobiet.....	26
<b>4 Komparatory</b> .....	<b>34</b>
<hr/>	
4.1.1 Wskazania.....	36
4.1.2 Dawkowanie.....	37
4.1.3 Przeciwwskazania.....	38
4.1.4 Działania niepożądane.....	38
<hr/>	
4.2.1 Wskazania.....	41

---

4.2.2	Dawkowanie .....	41
4.2.3	Przeciwwskazania .....	42
4.2.4	Działania niepożądane.....	43
4.3	Koryfolitropina alfa.....	44
4.3.1	Wskazania.....	44
4.3.2	Dawkowanie .....	45
4.3.3	Przeciwwskazania .....	45
4.3.4	Działania niepożądane.....	46
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Rekomendacje finansowe.....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Obecny stan finansowania.....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO .....</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>55</b>
9.1	Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w ramach Programu MZ – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016.....	55
9.2	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn 02.04.2012 r.) .....	57
	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>58</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>59</b>

## WYKAZ SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESHRE	Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ang. <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> )
FSH	hormon folikulotropowy, folitropina (ang. <i>Follicle Stimulating Hormone</i> )
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i> )
hCG	gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human Chorionic Gonadotropin</i> )
hMG	menotropina, ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. <i>human menopausal gonadotropin</i> )
HP-hMG	wysoko oczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. <i>highly purified human menopausal gonadotropin</i> )
HP-uFSH	wysoko oczyszczony hormon folikulotropowy uzyskiwany z moczu (ang. <i>highly purified urinary follicle-stimulating hormone</i> )
ICSI	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i> )
IU	jednostki międzynarodowe
IUI	<i>inseminacja domaciczna</i> (ang. <i>Intrauterine Insemination</i> )
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe (ang. <i>In-Vitro Fertilization</i> )
LH	hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone</i> )
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja HTA (ang. <i>National Institute for Clinical Excel-</i>

	<i>lence)</i>
OHSS	zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i> )
PCOS	zespół wielotorbielowatych jajników, zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i> )
PESA	przezskórna aspiracja plemników z najądrza (ang. <i>Pericuteaneus Epidydimis Sperm Aspiration</i> )
rFSH	rekombinowana ludzka folikulotropina, folitropina rekombinowana (ang. <i>Recombinant Follicle Stimulating Hormone</i> )
uFSH	hormon folikulotropowy uzyskiwany z moczu, urofolitropina (ang. <i>urinary follicle-stimulating hormone</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )



## **1 CEL ANALIZY**

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania folitropiny beta u kobiet (Puregon®) w następujących stanach klinicznych: kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w technikach wspomaganego rozrodu (ART) oraz w braku owulacji (w tym zespole policystycznych jajników - PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO<sup>1</sup>:

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

---

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

## 2 Populacja

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Niepłodność wg WHO jest to choroba układu rozrodczego określona jako niezdolność do zajścia w ciążę pomimo co najmniej 12 miesięcy regularnego współżycia seksualnego, bez stosowania środków antykoncepcyjnych. Niepłodność można podzielić na pierwotną, gdy występuje u pary, która nigdy nie miała dziecka, oraz wtórną, gdy niezdolność do poczęcia dziecka występuje po poprzedniej ciąży.<sup>1</sup> Ze względu na duży zasięg problemu niepłodność została uznana przez WHO za chorobę społeczną.<sup>5</sup>

### 2.2 Epidemiologia

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

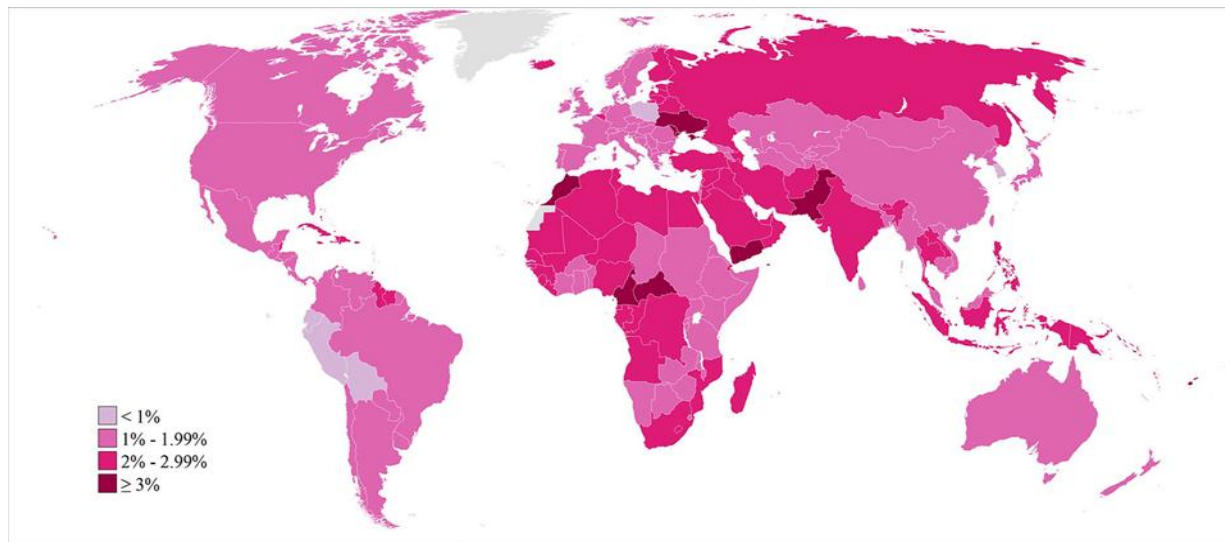
W badaniu przeprowadzonym przez Mascarenhasa i wsp. oceniającym częstość występowania niepłodności w latach 1990-2010 w 101 krajach na podstawie 277 badań demograficznych wykazano, że w 2010 roku, wśród kobiet w wieku 20-44 lat współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 1,9% nie było w stanie urodzić po raz pierwszy żywego dziecka (niepłodność pierwotna; 95%CI: 1,7; 2,2), a 10,5% kobiet nie było w stanie urodzić kolejnego dziecka (niepłodność wtórna; 95%CI: 9,5; 11,7). Częstość występowania niepłodności była podobna w roku 1990 i 2010.<sup>3</sup>

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

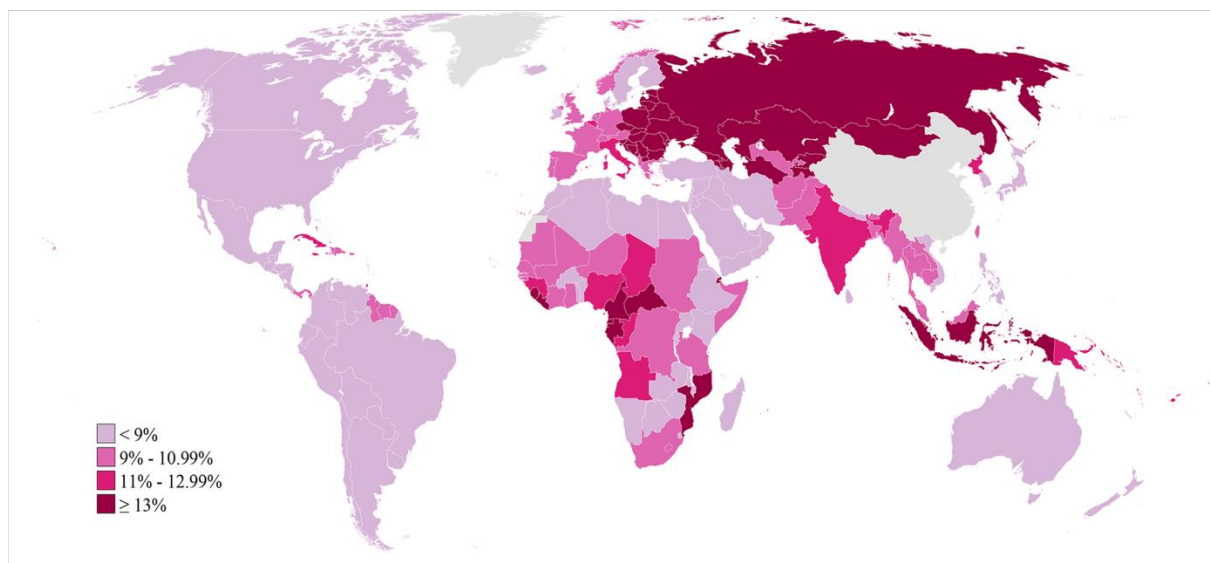
Częstość występowania niepłodności pierwotnej i wtórnej różni się w zależności od regionu świata. W 2010 roku najniższe szacunkowe częstości występowania niepłodności pierwotnej obserwowano w krajach o średnim dochodzie w Ameryce Łacińskiej (Peru, Boliwia, Ekwador, Salwador; 0,8-1,0%), a także w Polsce, Kenii i Korei (0,9-1,0%). Najwyższe częstości występowały w 13 krajach Europy wschodniej, Afryki północnej/bliskiego wschodu, Oceanii i Afryki subsaharyjskiej (Ryc. 1). Natomiast w 2010 roku częstości występowania niepłodności wtórnej <6% obserwowano w 8 krajach: Rwan-dzie, Jordanii, Peru, USA, Boliwii, Egipcie, Tunezji i Wietnamie. Częstości >16% obser-

wowano natomiast w 19 krajach w centralnej/wschodniej Europie i centralnej Azji oraz w 4 krajach w Afryce subsaharyjskiej (Ryc. 2).<sup>3</sup>

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



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



Według oszacowań Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego niepłodność w Polsce dotyczy około 1,5 mln par w wieku reprodukcyjnym, około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego.<sup>4</sup>

W programie lekowym dla miasta Częstochowy podano, że liczba niepłodnych par w Polsce wynosi ok. 1,2 - 1,3 mln, a około 25 tysięcy par rocznie wymaga leczenia metodami IVF (zapłodnienie pozaustrojowe, ang. *in vitro fertilisation*)/ICSI (docytoplazma-

tyczna iniekcja plemnika, ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*).<sup>5</sup> Odsetek ten obliczono na podstawie danych statystycznych [iloczyn wielkości populacji niepłodnej (1,3 mln par) x odsetek par wymagających leczenia IVF/ICSI (2%)] oraz danych porównawczych pochodzących z innych krajów i regionów (Czechy, Skandynawia), gdzie zapotrzebowanie na leczenie IVF/ICSI ocenia się na 600-800 cykli/mln mieszkańców. W przypadku Częstochowy (238 tysięcy mieszkańców), wielkość niepłodnej populacji została oszacowana na około 8 000 par, zaś wielkość populacji wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI - na około 160 par.<sup>5</sup>

## 2.3 Patogeneza i etiologia

Według wytycznych NICE z 2013 roku do przyczyn niepłodności należą:<sup>6</sup>

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

Zmiany społeczne, czynniki socjoekonomiczne przyczyniają się do przesunięcia wieku kobiet i mężczyzn planujących pierwsze dziecko i wiążą się z ryzykiem narastania problemu niepłodności. Wiek kobiety jest najsilniejszym czynnikiem wpływającym na płodność, w nieco mniejszym stopniu dotyczy to mężczyzn.<sup>7,8</sup> W populacji kobiet poniżej 30. roku życia ryzyko niepłodności nie przekracza 10%. Wyraźny wzrost ryzyka niepłodności zauważalny jest po 35 roku życia, wtedy niepłodność dotyka 15% kobiet. Natomiast po 40. roku życia odsetek niepłodnych kobiet jest największy i wynosi 30%.<sup>9,10</sup>

Innymi czynnikami, które zmniejszają szanse na zajście w ciążę są:<sup>6</sup>

- palenie tytoniu,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- napoje zawierające kofeinę (kawa, herbata, cola),
- otyłość (wskaźnik masy ciała BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> zmniejsza szanse na zajście w ciążę),
- niska masa ciała (BMI  $< 19$  kg/m<sup>2</sup> zmniejsza szanse na zajście w ciążę),
- ciasna bielizna u mężczyzn (ze względu na podwyższoną temperaturę moszny),
- rodzaj wykonywanej pracy.

## 2.4 Klasyfikacja

Pod względem klinicznym niepłodność można podzielić na:<sup>11</sup>

- niepłodność bezwzględną, występującą w od 7 do 15% przypadków, stanowiącą bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie,

- ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadkach ich niepowodzenia, technik rozrodu wspomaganego medycznie.

## **2.5 Objawy**

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka. Para zmagająca się z trudnościami z zajściem w ciążę zwykle doświadcza kryzysu w związku, częściej obserwuje się zaburzenia nastroju. Aspekt psychologiczny niepłodności sam w sobie jest czynnikiem mogącym negatywnie wpływać na płodność i skuteczność stosowanych metod leczniczych oraz działa demotywująco na część par, przyczyniając się do odkładania kolejnych etapów leczenia.<sup>9</sup>

Pary objęte niepłodnością znacznie częściej dotknięte są depresją, zaburzeniami relacji społecznych i znacznie wyższym ryzykiem rozwodu w porównaniu do par posiadających dzieci. Niepłodność może prowadzić do wystąpienia wielu innych problemów zdrowotnych, takich jak nerwica, bezsenność i choroby psychosomatyczne, które mogą skutkować obniżoną samooceną oraz zmniejszoną produktywnością.<sup>11</sup>

## **2.6 Diagnostyka**

Wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki niepłodnych par jest roczny okres oczekiwania na ciążę pomimo współżycia bez stosowania antykoncepcji. Wcześniejszą diagnostykę należy rozważyć w przypadku, gdy wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo-, nie występuje menstruacja, istnieje podejrzenie endometriozy lub innej patologii narządu rodnego oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności.<sup>4</sup>

Celem przeprowadzanej diagnostyki powinno być ustalenie przyczyn niemożności zajścia w ciążę, rokowania, co do możliwości ciąży samoistnej, a także ustalenie planu postępowania terapeutycznego.<sup>4</sup>

Badania zaburzeń płodności obejmują:<sup>6</sup>

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

- badanie w kierunku wykluczenia nieprawidłowości w budowie jajowodów i macicy,
- ocena podatności na zakażenia,
- badania w kierunku raka szyjki macicy,
- badania przesiewowe *Chlamydia trachomatis*.

## 2.7 Leczenie

Po ustaleniu przyczyn niepłodności można zastosować leczenie, które zgodnie z wytycznymi NICE z 2013 roku dzieli się na 3 grupy:<sup>6</sup>

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

Techniki wspomaganego rozrodu to grupa różnorodnych metod terapeutycznych mających na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenie nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzewanie komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy.<sup>12</sup>

Technik wspomaganego rozrodu można podzielić na:<sup>4</sup>

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

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

Podczas stymulacji hormonalnej stosowane są 2 rodzaje leków. W pierwszym okresie pacjentka przyjmuje analogi hormonu podwzgórzowego (agoniści lub antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę, ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), których działanie polega na zahamowaniu wydzielania hormonów FSH i LH przez przysadkę mózgową. Następnie włączane jest leczenie gonadotropinami, które mają zastymulo-

wać wzrost pęcherzyków jajnikowych oraz aktywizację endometrium do zagnieżdżenia się zarodka. Stymulacja hormonalna zostaje zakończona w momencie, gdy pęcherzyki jajnikowe osiągają odpowiednią wielkość ok. 17-20 mm, co skutkuje podaniem gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human Chorionic Gonadotropin*) powodujący uwolnienie się komórek jajowych do płynu w pęcherzykach Graafa.<sup>14</sup> W zależności od wieku pacjentki, poziomu FSH w surowicy krwi oraz obrazu jajników w USG zalecany jest jeden z trzech schematów:

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

Należy zaznaczyć, że indukcja owulacji wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacyjnego (OHSS), gdy stężenie estradiolu przekracza 3000 pg/ml i w jajniku są bardzo liczne pęcherzyki. Metodami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia OHSS są:<sup>4</sup>

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

### **2.7.1 Indukcja owulacji w technikach rozrodu wspomaganego medycznie**

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

#### **2.7.1.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (2011, 2012)<sup>4,15</sup>**

##### **A. Stymulacja monoowulacji**

Farmakologiczna indukcja monoowulacji jest wskazana u kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które chcą zajść w ciążę. Przed przystąpieniem do stymulacji jajczkowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika oraz unormowania masy ciała pacjentki. Konieczna jest również ocena drożności jajowodów oraz nasienia partnera.



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

#### B. Stymulacja hiperowulacji

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

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są następujące protokoły stymulacyjne:

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

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

#### Ogólne zasady podczas wyboru protokołu stymulacyjnego:

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

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

2. Dawkę początkową gonadotropin można ustalić na podstawie następujących kryteriów:



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

W protokołach stymulacyjnych stosowane są następujące leki:

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

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

### 2.7.1.2 Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE, 2008)<sup>16</sup>

#### A. Indukcja owulacji

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

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

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

#### B. Inseminacja domaciczna

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

### 2.7.1.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2013)<sup>6</sup>

Poniżej przedstawiono rekomendacje NICE dotyczące indukcji owulacji:

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

Stymulacja owulacji przed IVF: w celu uniknięcia przedwczesnego wyrzutu hormonu luteinizującego podczas cykli IVF stymulowanych gonadotropinami należy zastosować leki z grupy agonistów lub antagonistów GnRH zgodnie z protokołami stymulacji. Leczenie agonistami GnRH należy zaproponować wyłącznie pacjentkom z niskim ryzykiem

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

#### **2.7.1.4 Wytyczne Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, 2008)<sup>17</sup>**

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

## **2.8 Rokowanie**

Odsetek niepłodnych par zwiększa się od kilkadziesiątu lat, będąc najprawdopodobniej konsekwencją zmian współczesnego świata. Niepłodność jest szczególną chorobą, ponieważ dotyka młode osoby w okresie ich największej aktywności, wywiera silnie negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny, stan emocjonalny pary, jej funkcjonowanie społeczne i zawodowe.<sup>5</sup>

Wiek kobiety jest podstawowym czynnikiem ograniczającym potencjał rozrodczy. Najwyższa płodność kobiet przypada pomiędzy 20. a 25. rokiem życia, po czym powoli maleje. Po ukończeniu 35. roku życia płodność ulega gwałtownemu obniżeniu, zaś w wieku 45 lat prawdopodobieństwo urodzenia dziecka wynosi ok. 5% na cykl.<sup>18</sup>

Z badań wynika, że u 84% par współżyjących regularnie, bez stosowania metod antykoncepcyjnych, współżycie doprowadzi do poczęcia dziecka w ciągu jednego roku; u dalszych 8% par do poczęcia dojdzie w ciągu drugiego roku starań.<sup>5</sup> Po upływie 2 lat regularnego współżycia 93% kobiet w wieku 18-32 lat zachodzi w ciążę.<sup>19</sup>

Oprócz wieku kobiety na płodność mają również wpływ inne czynniki m.in.: wzrost zachorowalności na choroby przenoszone drogą płciową głównie w krajach rozwijających się, częsta zmiana partnerów seksualnych, wczesna inicjacja seksualna młodzieży, narażenie na duży stres w życiu codziennym.<sup>20</sup>

Leczeniem niepłodności z wykorzystaniem metod rozrodu wspomaganego medycznie zajmuje się obecnie w Polsce ok. 47 podmiotów leczniczych, z czego około 30 prowadzi leczenie metodami zapłodnienia pozaustrojowego. Wysoki koszt przedmiotowych zabiegów czyni jednak świadczenia te niedostępnymi dla większości potrzebujących par.<sup>5</sup>

Zgodnie z programem „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” którego realizację rozpoczęto od 1 lipca 2013, przy zakładanej skuteczności programu ok. 30% porodów w przeliczeniu na transfer zarodków, po 3 cyklach leczenia około 1 000 par nie doczeka się potomstwa. Niemniej istnieją dane wskazujące na to, że część z nich zostanie rodzicami w drodze adopcji bądź na skutek spontanicznej ciąży.<sup>21</sup>

### 3 Interwencja – folitropina beta (Puregon®)

Opis folitropiny beta oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Puregon®.<sup>22</sup>

Nazwa międzynarodowa	folitropina beta
Nazwa handlowa	Puregon®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego G03GA06
Postać	Roztwór do wstrzykiwań
Dawka	u kobiet w braku owulacji: 50 IU kontrolowana hiperstymulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu: zalecana początkowa dawka 100-225 IU/d
Data dopuszczenia do obrotu	3 maja, 1996 3 maja, 2006
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania

Puregon® zawiera rekombinowany hormon folikulotropowy (FSH). FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania.

#### 3.1 Wskazania

Produkt leczniczy Puregon® jest wskazany do stosowania u kobiet w następujących sytuacjach klinicznych:

- brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników, ang. *Polycystic Ovarian Syndrome* – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu,
- kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu [np. zapłodnienie w warunkach in vitro]

kach in vitro/transfer zarodka (ang. *In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer – IVF/ET*), transfer gamety do jajowodu (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT*) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI*).

U mężczyzn Puregon® wskazany jest w zaburzeniach spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

### 3.2 Dawkowanie

#### *Dawkowanie u kobiet*

Ze względu na znaczne między- i wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. Dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników.

#### Dawkowanie u kobiet z brakiem owulacji

Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 IU produktu Puregon®, którą utrzymuje się przynajmniej przez siedem dni. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych tj. obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon® i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko (ponad dwukrotny wzrost w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni), należy zmniejszyć dobową dawkę produktu. Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej.

#### Dawkowanie w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu

Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 IU, stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawka jest dostosowywana indywidualnie, w zależności od reakcji jajników.

Puregon® można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej

terapeutycznej dawki produktu Puregon® w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej.

Reakcję jajników monitoruje się badaniem ultrasonograficznym oraz oceną stężenia estradiolu w osoczu. Gdy badanie ultrasonograficzne wykaże obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicy 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG. Oocyty pobiera się 34-35 godzin później.

#### *Dawkowanie u mężczyzn*

Puregon® podaje się w dawce 450 IU/tydzień, zwykle podzielonej na trzy dawki po 150 IU równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puregon® równocześnie z hCG należy kontynuować, przez co najmniej 3 do 4 miesięcy.

### **3.3 Przeciwwskazania**

U mężczyzn i u kobiet:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza,
- pierwotna niewydolność gonad.

Ponadto przeciwwskazaniem do stosowania leku u kobiet jest:

- krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie,
- torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem policystycznych jajników (PCOS),
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę,
- włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę.

### **3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

1. Indukcja owulacji produktami gonadotropowymi zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej, która niesie większe ryzyko powikłań dla matki i płodów. Dostosowanie właściwej dawki FSH powinno zapobiec rozwojowi mnogich pęcherzyków.

2. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niepożądanego hiperstymulacji jajników przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, należy wykonywać ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków i określać stężenie estradiolu. Stężenie estradiolu w osoczu może wzrosnąć w sposób bardzo gwałtowny, np. zwiększać się każdego dnia ponad dwukrotnie przez dwa lub trzy kolejne dni, osiągając nadmiernie wysokie wartości. Jeżeli wystąpi niepożądany zespół hiperstymulacji jajników należy przerwać stosowanie produktu Puregon®. W takim przypadku należy unikać zajścia w ciążę i nie podawać hCG. Do klinicznych objawów łagodnego zespołu



hiperstymulacji jajników należą: ból brzucha, nudności, biegunka, umiarkowane lub znaczne powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, będąca stanem zagrożenia życia. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dużych torbieli jajników (ze skłonnością do pęknięcia), wodobrzusza, często wysięku opłucnowego oraz zwiększeniem masy ciała. Rzadko w przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników może wystąpić choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic.

### 3.5 Działania niepożądane

Podawanie produktu Puregon® domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (około 0,2% wszystkich leczonych pacjentów).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane z podziałem na częstość ich występowania podczas terapii folitropiną beta (Puregon®).

**Tab. 1. Częstość występowania działań niepożądanych podczas przyjmowania folitropiny beta (Puregon®).<sup>22</sup>**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Wzdęcie Ból brzucha
	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcie Biegunka Nudności
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) Ból w obrębie miednicy
	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Dolegliwości ze strony piersi (tkliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka) Krwotok maciczny Torbiel jajnika Powiększenie jajników Skręt jajnika Powiększenie macicy Krwotok z pochwy



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

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



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



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



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



[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	i	[REDACTED]
[REDACTED]	i	[REDACTED]
[REDACTED]	i	[REDACTED]
[REDACTED]	i	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[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 list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





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

## 5 Efekty zdrowotne

We wstępnie odnalezionych badaniach klinicznych folitropiny beta (Puregon®) stosowanej u kobiet oceniano odpowiedź na stymulację jajczkowania tj. liczbę pobranych oocytów w ciągu jednego cyklu stymulacji jajczkowania, liczbę i wielkość pęcherzyków, czas trwania stymulacji, dawki gonadotropin zastosowanych w cyklu. Ponadto w odnalezionych badaniach klinicznych oceniano liczbę zapłodnionych oocytów, jakość zarodków, odsetek zapłodnionych zarodków i inne. We wszystkich zakwalifikowanych badaniach oceniany był co najmniej jeden z punktów końcowy dotyczący ciąży: biochemicznej, klinicznej, żywej, w toku lub porodu żywego dziecka.

Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.<sup>50</sup> W niniejszej analizie przedstawione zostaną wyniki skuteczności folitropiny beta w porównaniu z komparatorami dotyczące ciąż:

- porodu żywego dziecka,
- ciąży w toku,
- ciąży żywej,
- ciąży klinicznej,
- ciąży biochemicznej.

Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi jajników na stymulację gonadotropinami (tj. liczba pobranych oocytów w ciągu jednego cyklu stymulacji jajczkowania, liczba i wielkość pęcherzyków itp.) oraz efektów dotyczących zarodków takich jak np. liczba zapłodnionych oocytów, jakość zarodków - nie będą uwzględniane, ponieważ nie stanowią istotnych klinicznie punktów końcowych.<sup>56</sup>

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona z uwzględnieniem zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

## 6 Rekomendacje finansowe

Folitropina beta nie była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) we wskazaniu rozród wspomagany. W powyższym wskazaniu do dnia 01.09.2013 r. AOTM oceniła wyłącznie goserelinę, która nie otrzymała pozytywnej rekomendacji do stosowania w rozrodzie wspomaganym.<sup>57,58</sup>

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

- rok 2013: „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia,<sup>59</sup>
- rok 2012 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014” miasta Częstochowa.<sup>60</sup>

Opinie AOTM przedstawiono w Tab. 7.

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

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

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



**Tab. 7. Stanowiska i opinie AOTM dotyczące finansowania leków, procedur medycznych oraz programów zdrowotnych w rozrodzie wspomaganym.**

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

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

## 7 Obecny stan finansowania

W chwili obecnej (stan na 26.08. 2013) jedynymi lekami refundowanymi we wskazaniu leczenie niepłodności są (Tab. 8):<sup>63</sup>

- ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG - Pregnyl®),
- progesteron (Luteina®).

Żadna z interwencji dotąd refundowanych nie jest stosowana bezpośrednio do stymulacji jajczkowania u kobiet i nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Ludzka gonadotropina kosmówkowa stosowana jest u kobiet w: indukcji owulacji w niepłodności, monitorowaniu hiperstymulacji jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego i zapobieganiu niewydolności ciała żółtego.<sup>61</sup> Progesteron stosowany jest po stymulacji mnogiego jajczkowania w celu suplementacji fazy lutealnej.<sup>4,62</sup>

**Tab. 8. Przegląd leków stosowanych w leczeniu niepłodności, refundowanych w Polsce zgodnie z Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2013.**<sup>63</sup>

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>gonadotropina kosmówkowa</b>	Pregnyl®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
<b>progesteron</b>	Luteina®, tabl. dopochwowe, 50 mg Luteina 50®, tabl. podjęzykowe, 50 mg	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
<b>progesteron</b>	Luteina®, tabl. dopochwowe, 50 mg	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	Wskazania pozarejestrycyjne: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt

Folotropina beta, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2013 roku nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu.<sup>63</sup>

Leczenie niepłodności w Polsce finansowane jest w ramach programu Ministra Zdrowia – „Leczenie niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016”.<sup>11</sup> Celem programu jest zapewnienie równego dostępu i możliwości korzystania z procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność kobiety

lub mężczyzny i wyczerpały się inne możliwości jej leczenia albo nie istnieją inne metody jej leczenia. Celem pośrednim programu jest obniżenie liczby par bezdzietnych, zapewnienie najlepszego standardu leczenia niepłodności oraz poprawa trendów demograficznych.<sup>11</sup>

Warunkiem przystąpienia do programu jest rozpoznanie bezwzględnej przyczyny niepłodności przez lekarza lub udokumentowane nieskuteczne leczenie w czasie nie krótszym niż 12 miesięcy. Kobieta w dniu zgłoszenia do programu nie może mieć ukończonego 40 roku życia.<sup>64</sup> Szczegółowe kryteria i włączenia i wyłączenia par przedstawiono w aneksie 9.1. Program przewiduje finansowanie części klinicznej obejmującej badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe, gwarantujące optymalne i bezpieczne przeprowadzenie kontrolowanej indukcji jajczkowania a także biotechnologiczną część procedury takie jak: pobranie komórek jajowych, zapłodnienie pozaustrojowe, hodowla zarodków, transfer zarodków do macicy i przechowywanie zarodków. Leki przeznaczone do stymulacji nie będą refundowane w ramach Programu. Szacunkowo finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury. Program przewiduje dofinansowanie do trzech cykli leczenia, przy czym koszt pojedynczego cyklu został określony na maksymalną kwotę 7 510 zł. Przewidziano monitorowanie efektów Programu w oparciu o następujące wskaźniki:<sup>11</sup>

- wskaźnik ciąży,
- wskaźnik ciąży wielopłodowych,
- wskaźnik urodzeń,
- odsetek zespołów hiperstymulacyjnych.

Leczenie niepłodności poprzez leczenie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne oraz proste techniki rozrodu wspomaganego (inseminacja<sup>65</sup>), finansowane jest obecnie ze środków publicznych poza Programem.

Istnieją również doniesienia o programach lokalnych dofinansowania leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego w miastach: Częstochowa,<sup>66,67</sup> Szczecin,<sup>68</sup> czy Łódź.<sup>69</sup>

## 8 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa folitropiny beta (Puregon®) stosowanej u kobiet w następujących sytuacjach klinicznych: kontrolowanej stymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w technikach wspomaganego rozrodu (ART) oraz w braku owulacji (w tym zespole policystycznych jajników - PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kłomifenu.

Według wytycznych Oceny Technologii Medycznych wybór komparatorów, z jakimi należy porównywać ocenianą interwencję, powinien odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego.<sup>50</sup> Dodatkowo wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oceniana technologia musi być porównana z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.<sup>49</sup>



Jako komparatory przyjęto gonadotropiny pochodzenia moczowego (urofolitropinę i menotropinę) oraz koryfolitropinę alfa. Ze względu na dwa stany kliniczne, w których wskazane jest stosowanie folitropiny beta, dla każdego z nich zostanie przeprowadzone odrębne wyszukiwanie dowodów naukowych i analiza skuteczności i bezpieczeństwa.

W analizie zostaną uwzględnione badania dotyczące skuteczności folitropiny beta w stymulacji jajczkowania zarówno w zaawansowanych technikach zapłodnienia pozaustrojowego (IFV/ICSI) jak i prostych procedur rozrodu wspomaganego tj. inseminacji domacicznej, w których stosowane są łagodne protokoły stymulacji jajczkowania.

Tab. 9 przedstawia kontekst kliniczny analizy wg. schematu PICO

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych folitropiny beta we wskazaniu stymulacja jajczkowania u kobiet w sytuacjach klinicznych określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Puregon®.

**Tab. 9. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

<b>Populacja</b>	<p>- kobiety poddane stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu (ART)</p> <p>- kobiety z brakiem owulacji (w tym z zespołem policystycznych jajników – PCOS), u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu</p>
<b>Interwencja</b>	folitropina beta (Puregon®)
	
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<p><b>ocena skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poród żywego dziecka</li> <li>• ciąża w toku</li> <li>• ciąża kliniczna</li> <li>• ciąża żywa</li> <li>• ciąża biochemiczna</li> <li>• ciąża wielopłodowa</li> <li>• poronienie</li> </ul> <p><b>ocena bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)</li> <li>• pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniach klinicznych</li> </ul>

## 9 ANEKS

### 9.1 Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w ramach Programu MZ – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016

Z Programu MZ – Leczenie Niepłodności będą mogli skorzystać:

1. pary, u których stwierdzono i potwierdzono dokumentacją medyczną, bezwzględną przyczynę niepłodności lub nieskuteczne zgodne z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do Programu, a kobieta w dniu zgłoszenia (pierwszej wizyty u realizatora) do Programu nie ukończyła 40-tego roku życia. Wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego obejmują:
  - a. czynnik jajowodowy:
    - 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/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy,
    - ii. w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 - 15 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 24 miesiące
2. pacjenci z odroczonej 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 ciąży w tym samym związku;
5. wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży;
6. brak macicy.



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

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Informacje o finansowaniu zgodne z Projektem Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia na dzień 01.09.2013
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• opis problemu zdrowotnego</li> </ul>	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• opis technologii opcjonalnych</li> </ul>	Rozdział 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przegląd systematyczny badań pierwotnych</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku</li> </ul>	Rozdział 8 oraz 3.6
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.</li> </ul>	Rozdział 8 oraz 3.6
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną</li> </ul>	Rozdział 8
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)</li> </ul>	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>70</sup>
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

## SPIS TABEL

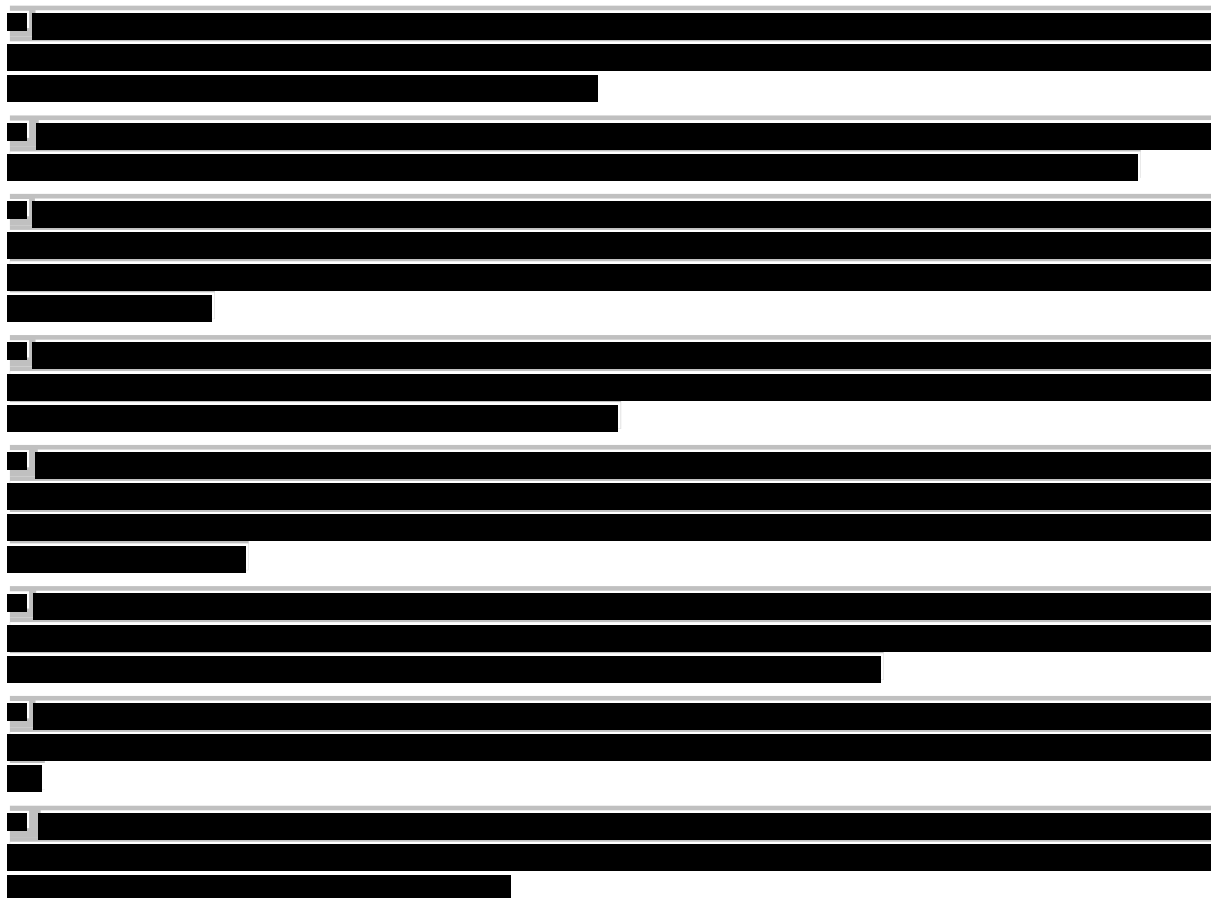
Tab. 1. Częstość występowania działań niepożądanych podczas przyjmowania folitropiny beta (Puregon®).....	25
Tab. 2. Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne folitropiny beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności u kobiet, dotyczące stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu.....	27
Tab. 3. Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne folitropiny beta (Puregon®) w leczeniu niepłodności u kobiet z brakiem owulacji, po niepowodzeniu leczenia cytrynianem kłomifenu. ....	33
.....	
.....	
.....	
.....	
Tab. 7. Stanowiska i opinie AOTM dotyczące finansowania leków, procedur medycznych oraz programów zdrowotnych w rozrodzie wspomaganym.....	49
Tab. 8. Przegląd leków stosowanych w leczeniu niepłodności, refundowanych w Polsce zgodnie z Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2013. ....	51
Tab. 9. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	54

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> World Health Organization. Health topics: Infertility. <http://www.who.int/topics/infertility/en/> [dostęp 03.06.2013]
- <sup>2</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061> [dostęp 03.06.2013]
- <sup>3</sup> 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. Źródło: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001356#s1> [dostęp 03.06.2013]
- <sup>4</sup> Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności pod redakcją prof. dr hab. n. med. Sławomira Wołczyńskiego, dr n. med. Michała Radwana. Źródło: [http://rozrodczosc.pl/ptmr/index.php?page=pl\\_rekomendacje](http://rozrodczosc.pl/ptmr/index.php?page=pl_rekomendacje) [dostęp 04.06.2013]
- <sup>5</sup> Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. Źródło: <http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/> [dostęp 04.06.2013]
- <sup>6</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility. Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013. NICE clinical guideline 156 Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf> [dostęp 04.06.2013]
- <sup>7</sup> Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BC, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B; ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. Hum Reprod Update. 2005 May-Jun;11(3):261-76.
- <sup>8</sup> The Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologist and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2008;90(Suppl 3):S154-5.
- <sup>9</sup> Bączkowski T, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych. Przewodnik Lekarza 2012;1:154-8.
- <sup>10</sup> The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. Fertility and Sterility. 2006;86(Suppl4):S248-52.
- <sup>11</sup> Minister Zdrowia. Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. Projekt z dnia 29.10.2012 r. Źródło: [http://www.nasz-bocian.pl/webfm\\_send/62](http://www.nasz-bocian.pl/webfm_send/62) [dostęp 05.06.2013]
- <sup>12</sup> Stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące technik wspomaganego rozrodu w leczeniu niepłodności. Źródło: <http://www.libramed.pl/wpg/NumeryArchiwalne/05/03.html> [dostęp 04.06.2013 r.]
- <sup>13</sup> Kurzawa R, Kaniewska D, Bączkowski T. Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny. Przew Lek 2010; 2: 149-152
- <sup>14</sup> Zapłodnienie pozaustrojowe i embriotransfer. Novum. Źródło: <http://www.novum.com.pl/pl/pacjent-w-trakcie-leczenia/zapłodnienie-pozauustrojowe-i-embriotransfer/wstep/1/> [dostęp: 11.06.2013]

- 
- <sup>15</sup> Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawełczyk L, Poręba R, Radowicki S, Szamatowicz M, Wołczyński S. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu 2012. Ginekol Pol. 2012, 83, 149-154.
- <sup>16</sup> ESHRE. Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction - An ESHRE position paper. June 2008. [dostęp 12.06.2013]
- <sup>17</sup> Agency for Healthcare Research and Quality. Effectiveness of Assisted Reproductive Technology. Evidence Report/Technology Assessment, Number 167. 2008. Źródło: <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf> [dostęp: 12.06.2013]
- <sup>18</sup> Pawełczyk L, Sokalska A, Serdyńska M. Płodność u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Przegląd Menopauzalny 2003;1:14-18.
- <sup>19</sup> Program Polityki Zdrowotnej. Ministerstwo Zdrowia. Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2006 - 2008. Projekt z dnia 14.10.2005 r. Źródło: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik\\_r\\_21.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_21.pdf) [dostęp 05.06.2013]
- <sup>20</sup> Droszdzol A, Skrzypulec V, Bakon I, Buchacz P. Standard postępowania diagnostycznego w niepłodności. Ann. Acad. Med. Siles. 2006;60(5):433-7.
- <sup>21</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. o projekcie programu „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia. Źródło: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Opinie-sam\\_pr\\_zdr/2013/OP-001-2013.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Opinie-sam_pr_zdr/2013/OP-001-2013.pdf) [dostęp 05.06.2013].
- <sup>22</sup> Puregon®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 03.06.2013]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>49</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Źródło: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 03.06.2013]

<sup>50</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

<sup>51</sup> Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) [dostęp 05.06.2013 r.].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>56</sup> Arce JC, Nyboe Andersen A, Collins J. Resolving methodological and clinical issues in the design of efficacy trials in assisted reproductive technologies: a mini-review. Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1757-71.

<sup>57</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 177/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu rozród wspomagany. Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-142-2013/142-2013-srp> [dostęp: 21.09.2013]

<sup>58</sup> Rekomendacja nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex®, goserelinium, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz., we wskazaniu: rozród wspomagany. Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-142-2013/142-2013-rek> [dostęp: 21.09.2013]

<sup>59</sup> Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. o projekcie programu „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia. Źródło <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: 26.08.2013]

<sup>60</sup> Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 246/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. o projekcie programu zdrowotnego „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014” miasta Częstochowa. Źródło <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: 26.08.2013]

- <sup>61</sup> Pregnyl®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Źródło: <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3615,pregnyl.html> [dostęp: 26.08.2013]
- <sup>62</sup> Luteina®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Źródło: <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3345,luteina.html> [dostęp: 26.08.2013]
- <sup>63</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. źródło: <http://www.mz.gov.pl/> [dostęp: 28.08.2013]
- <sup>64</sup> Ministerstwo Zdrowia. IN VITRO źródło: <http://www.invitro.gov.pl/> dostęp: [26.08.2013]
- <sup>65</sup> Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> [dostęp: 26.08.2013]
- <sup>66</sup> Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. Źródło: <http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/> [dostęp 27.08.2013].
- <sup>67</sup> Częstochowa: In vitro - rusza druga edycja tego programu zdrowotnego. Źródło: <http://czestochowa.naszemiasto.pl/artykul/1781190,czestochowa-in-vitro-rusza-druga-edycja-tego-programu,id,t.html> [dostęp 27.08.2013].
- <sup>68</sup> Szczecin: zmiany w budżecie, są pieniądze na dofinansowanie in vitro. Źródło: <http://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Szczecin-zmiany-w-budzecie-sa-pieniadze-na-dofinansowanie-in-vitro,128958,14.html> [dostęp 27.08.2013].
- <sup>69</sup> Łódź dofinansuje in vitro? Źródło: <http://www.dzienniklodzki.pl/artykul/780700,lodz-dofinansuje-in-vitro,id,t.html?cookie=1> [dostęp 27.08.2013].
-