

# **Health Economics Consulting**

**Analiza problemu decyzyjnego  
Menopur® (menotropinum)  
u pacjentek z kontrolowaną  
hiperstymulacją jajników w celu wywołania  
rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach  
technik rozrodu wspomaganego (ART).**

Wersja 1.1.

**HEC 2013**



Health Economics  
CONSULTING

**Autor analizy:**

- lek. med. Rafał Zyśk

**Adres do korespondencji:**

- Health Economics Consulting,  
Warszawa 00-154,  
ul. Słomińskiego 19 lok. 132

**Konflikt interesów:**

- Brak konfliktu interesów.

**Zleceniodawca raportu:**

- Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.  
Bonifraterska 17,  
00-203 Warszawa,  
tel: +48 22 246 06 80

**Data ukończenia opracowania:**

- wrzesień 2013

## Spis treści

1. Skróty i akronimy .....	5
2. Streszczenie .....	6
3. Słowa kluczowe .....	7
4. Cel analizy .....	8
5. Problem zdrowotny .....	10
5.1. Epidemiologia.....	10
5.2. Rozpoznanie i diagnostyka .....	11
5.2.1. Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet .....	11
5.2.2. Zalecenia dotyczące oceny płodności mężczyzn .....	12
5.3. Metody leczenia niepłodności .....	13
6. Interwencje medyczne stosowane w leczeniu niepłodności.....	14
6.1. Leczenie męskiej niepłodności .....	14
6.2. Leczenie niepłodności u kobiet - zapłodnienie pozaustrojowe.....	15
6.2.1. Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury zapłodnienia pozaustrojowego .....	15
7. Zalecenia postępowania klinicznego .....	16
7.1. Rekomendacje Polskie.....	17
7.1.1. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności wg Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu. ....	17
7.1.2. Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności wg Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu.....	22
7.2. Rekomendacje zagraniczne .....	23
7.2.1. Wytyczne NICE 2013 .....	23
7.2.2. Wytyczne European Society of Human Reproduction and Embryology .....	25
8. Technologia wnioskowana .....	27
8.1. Podstawowe informacje o technologii wnioskowanej .....	27
8.2. Właściwości farmakologiczne .....	28
8.3. Zarejestrowane wskazania .....	29
8.4. Dawkowanie i sposób podawania .....	29
8.5. Przeciwwskazania .....	32
8.6. Działania niepożądane .....	33
8.7. Wstępne wyniki skuteczności .....	34

9. Komparator.....	41
10. Rekomendacje AOTM w zakresie leczenia niepłodności.....	42
10.1. Opinia Prezesa ATOM w sprawie „Programu – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013- 2016” .....	42
Strona   4 11. Program - "Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” .....	45
12. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	50
12.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych - świat .....	50
12.2. Rekomendacje AOTM - menotropinum .....	52
13. Stan finansowania ze środków publicznych Menopur® i propozycja kształtu przyszłej grupy limitowej .....	53
14. Kierunki przyszłych analiz w raporcie HTA .....	57
14.1. Analiza kliniczna - założenia i wstępne wyniki efektywności klinicznej .....	57
14.2. Analiza ekonomiczna – założenia .....	58
15. Problem decyzyjny wg schematu PICO .....	60
16. Podsumowanie i wnioski .....	61
17. Spis tabel.....	63
18. Spis rysunków .....	63
19. Bibliografia.....	64

## 1. Skróty i akronimy

Strona   5	APD	Analiza problemu decyzyjnego
	AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
	ART	Techniki rozrodu wspomaganego ang. Assisted Reproductive Technologies
	CASA	Komputerowa analiza nasienia
	CBAVD	Obustronny wrodzony brak nasieniowodów
	COH	Kontrolowana stymulacja hormonalna
	ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
	FSH	Hormon folikulotropowy
	GIFT	Przeniesienie gamety do jajowodu ang. Gamete Intra-Gallopian Transfer
	hCG	Ludzka gonadotropina kosmówkowa
	hMG	Menotropina
	HSG	Histerosalpingografia
	HyCoSy	Histerosalpingosonografia kontrastowa
	ICSI	Śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej ang. Intracytoplasmic Sperm Injection
	im	Wstrzyknięcie domięśniowe
	IVF/ET	Zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer)
	LH	Hormon luteinizujący
	MZ	Ministerstwo Zdrowia
	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
	OHSS	Zespół hiperstymulacji jajników, ang. ovarian hyperstimulation syndrome
	PCOD	Zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Disease
	PCT	Test postkoitalny
	PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki
	PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
	sc	Wstrzyknięcie podskórne

## 2. Streszczenie

Strona | 6

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Menopur® (menotropinum) u pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego medycznie (ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI). Niepłodność definiowana jest jako niemożność zajścia w ciążę w ciągu roku regularnego współżycia bez stosowania jakichkolwiek zabezpieczeń. Niepłodność stanowi dziś poważny problem nie tylko młodych ludzi, ale także ogólnospołeczny i demograficzny. Dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym, w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej połowa z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego, prowadzonego przez przygotowaną do tego kadrę w ośrodkach stosujących właściwe metody diagnostyki i leczenia.

W związku z planowaną realizacją programu zdrowotnego Ministra Zdrowia pt: „Program – Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”, mającego na celu zapewnienie równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność, a wyczerpały się lub nie istnieją inne metody jej leczenia, niezbędne będzie także finansowanie ze środków publicznych technologii lekowych o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, które są stosowane w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego.

Omawiana w poniższym dokumencie technologia medyczna Menopur® (menotropinum) wykazuje aktywność hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH). Menotropina, łącząca aktywność FSH i LH, pobudza wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych, a także wytwarzanie steroidów płciowych u kobiet, u których nie występuje pierwotna niewydolność jajników. Podsumowując Menopur® jest jedną z technologii lekowych, które są wykorzystywane w procedurach pomocniczych (indukcja kontrolowanej hiperstymulacji jajników) poprzedzających zapłodnienie pozaustrojowe.

Przedmiotowa analiza dotyczy ogólnej charakterystyki technologii medycznej jaką jest produkt leczniczy Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI). W poniższym opracowaniu przedstawiono także proponowany kształt przyszłych analiz oraz krótką charakterystykę populacji docelowej, która jest zgodna z opisem populacji w programie zdrowotnym, który będzie finansowany ze środków publicznych w latach 2013-2016.

W związku z potrzebą pozyskania niepublikowanych w piśmiennictwie danych dotyczących aktualnej praktyki klinicznej w Polsce kancelaria Health Economics Consulting przeprowadziła badanie ankietowe w 4 największych ośrodkach należących do Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (Aneks). Taki dobór ośrodków, na potrzeby badania ankietowego, zapewnił zgodność postępowania prowadzonego w ośrodkach z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu oraz Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

### 3. Słowa kluczowe

menotropinum, menotropina, Menopur®, zapłodnienie pozaustrojowe, hiperstymulacja jajników, *in vitro*, IVF, GIFT, ICSI, niepłodność, Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016

#### 4. Cel analizy

Strona | 8

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI).

Rolą analizy problemu decyzyjnego jest określenie kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO:

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

oraz zarys założeń, zgodnie z którymi opracowane zostaną integralne analizy raportu oceny technologii medycznej (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia).

Analiza problemu decyzyjnego (APD) w niniejszym kształcie obejmuje:

- opis problemu zdrowotnego jakim jest niepłodność;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii medycznej w wymienionych wytycznych klinicznych;
- charakterystyka ocenianej technologii tj. Menopur® (menotropinum);



- opis opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać oceniany produkt leczniczy w ramach pełnej oceny technologii medycznych;
- charakterystyka efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej;
- aktualny stan finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej i komparatorów;
- kierunki przyszłych analiz farmakoekonomicznych.

## 5. Problem zdrowotny

Strona | 10

Niepłodność definiowana jest jako niemożność zajścia w ciążę w ciągu roku regularnego współżycia bez stosowania jakichkolwiek zabezpieczeń.<sup>1</sup>

Roczny okres oczekiwania na ciążę bez efektu jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki, która zawsze powinna dotyczyć obojga partnerów. W uzasadnionych medycznie przypadkach okres ten może ulec skróceniu.

Wcześniejsze wdrożenie diagnostyki należy rozważyć, gdy wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo-, amenorrhea, istnieje podejrzenie endometriozы lub innej patologii narządu rodного oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności.<sup>3</sup>

### 5.1. Epidemiologia

Niepłodność jest to poważny problem nie tylko młodych ludzi, ale także ogólnospołeczny i demograficzny. Dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym, w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej połowa z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego, prowadzonego przez przygotowaną do tego kadrę w ośrodkach stosujących właściwe metody diagnostyki i leczenia.<sup>1</sup> Według innych szacunków problem ten dotyczy 13–15% populacji par na świecie. Zmiany społeczne, czynniki socjoekonomiczne przyczyniają się do przesunięcia wieku kobiet i mężczyzn planujących pierwsze dziecko i wiążą się z ryzykiem narastania problemu niepłodności.

Wg szacunków Światowej Organizacji Zdrowia w 2010 roku, oszacowano iż średnio ok. 48,5 mln (zakres 45,0 - 52,6 mln) par na całym świecie było niepłodnych. Pomiędzy rokiem 1990 a 2010, poziom niepłodności pierwotnej i wtórnej niewiele zmienił się w większości regionów świata. Wyjątkami były obszary Afryki Subsaharyjskiej i Azji Południowej (w zakresie pierwotnej niepłodności), gdzie wskaźnik niepłodności spadł w okresie 20 lat. Jednakże całkowita liczba niepłodnych par wzrosła z powodu wzrostu ogólnej liczby ludności na świecie.<sup>2</sup>

Wiek kobiety jest najsilniejszym czynnikiem wpływającym na płodność, w nieco mniejszym stopniu dotyczy to mężczyzn. W populacji kobiet poniżej 30 roku życia ryzyko niepłodności nie przekracza 10%, wyraźny wzrost zauważalny jest po 35 roku życia, kiedy wynosi ono ponad 15%. W grupie 40-letnich kobiet niepłodność dotyczy ponad 30%.<sup>3</sup> Uwzględniając niski wskaźnik miesięcznej płodności człowieka, wynoszący 20–25%, ciążę uzyskuje 60% par po 6 miesiącach, 84% po roku i 92% po 2 latach. Z tych statystyk wynika uzasadnienie skierowania par borykających się z problemami płodności do specjalisty zajmującego się medycyną rozrodu zwykle po 2 latach starań.<sup>1</sup>

## 5.2. Rozpoznanie i diagnostyka

Roczny okres oczekiwania na ciążę bez efektu jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki, która zawsze powinna dotyczyć obojga partnerów. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę zaleceń dotyczących oceny płodności kobiet i mężczyzn.

### 5.2.1. Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet

- U kobiety powinno zostać przeprowadzone badanie podmiotowe, przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, wybrane badania hormonalne oraz badania obrazowe.<sup>3</sup>
- Diagnostyka funkcji jajnika powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych i ocenę jajczkowania (pomiar stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej oraz badanie ultrasonograficzne). Ze względu na trudności metodologiczne i/lub niską specyficzność nie rekomenduje się rutynowego stosowania metody wykrywania piku LH, badania śluzu szyjkowego ani pomiarów podstawowej temperatury ciała.
- U kobiet regularnie miesiączkujących nie zaleca się także oznaczania stężeń prolaktyny ani wykonywania testu metoklopramidowego.
- Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodno u kobiety (bez obciążeń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniach dodatkowych) są ultrasonografia oraz histerosalpingografia (HSG) lub histerosalpingosonografia kontrastowa (HyCoSy). Przy klinicznym podejrzeniu zmian

jajowodowych, celem ich weryfikacji, metodą z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, a przy podejrzeniu zmian macicznych - histeroscopia.

- Test postkoitalny (PCT) jest badaniem trudnym do standaryzacji, jego rutynowe stosowanie nie zmienia postępowania i jako taki nie powinien być stosowany. Podobnie, brak jest dowodów potwierdzających celowość wykonywania biopsji i histologicznego datowania endometrium oraz wykonywania badań immunologicznych.<sup>3</sup>

Strona | 12

#### 5.2.2. Zalecenia dotyczące oceny płodności mężczyzny

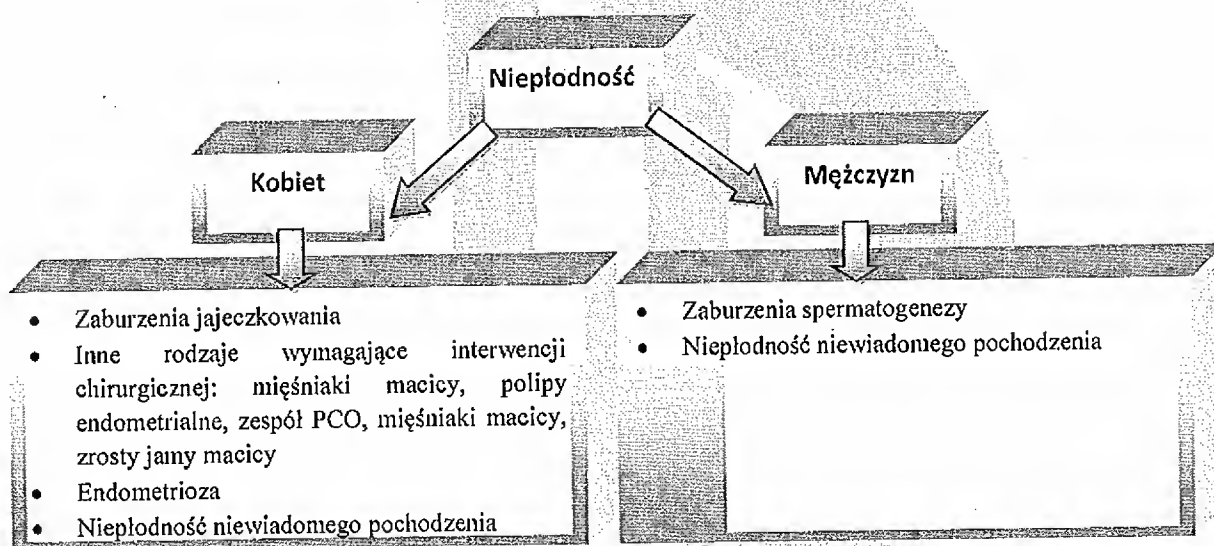
- Podstawowym testem diagnostycznym jest badanie nasienia, przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO (V edycja).
- W celu rozpoznania azoospermii, potrzebne jest dwukrotne badanie nasienia przeprowadzone w odstępie 3 miesięcy.
- Specjalistyczne testy nasienia (poejakulacyjne badanie moczu, test po stosunku, testy żywotności plemników, test penetracji oocytu chomika (zona free hamster oocyte test), testy na przeciwciała przeciwplemnikowe, test na liczebność leukocytów w nasieniu) nie są wymagane do diagnozowania męskiej niepłodności.
- Komputerowa analiza nasienia (CASA) nie znalazła powszechnego zastosowania w podstawowej ocenie nasienia jednak obiektywność pomiaru oraz możliwość dokumentacji wyników stanowi o ich przydatności w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych.
- Ocena endokrynologiczna pacjenta i badanie USG powinny być wykonane po stwierdzeniu odchyleń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniu nasienia. W takiej sytuacji standardem diagnostycznym jest pomiar stężeń gonadotropin, prolaktyny i testosteronu w surowicy.<sup>3</sup>

### 5.3. Metody leczenia niepłodności

Strona | 13

W warunkach ambulatoryjnych leczenie niepłodności powinno się rozpoczynać po wykonaniu badań diagnostycznych pozwalających ustalić jej przyczynę. Priorytetem w leczeniu jest uznanie niepłodności jako choroby obojga partnerów, wobec czego niezwykle ważne jest uwzględnienie tego w algorytmie leczniczym. Najistotniejszym czynnikiem ograniczającym płodność jest wiek kobiety, dlatego diagnostyka i leczenie powinny być prowadzone tak szybko, aby nie narażać pary na istotny spadek potencjału rozrodczego zależnego od wieku. Uznaje się, że okres 2 lat od rozpoznania niepłodności jest wskazaniem do wdrożenia zaawansowanych i skutecznych metod leczenia technikami wspomaganego rozrodu. Pierwsze 2 lata są okresem, w którym powinno się doprowadzić do pełnej diagnostyki i przeprowadzić podstawowe etapy leczenia ambulatoryjnego.

Rysunek poniżej przedstawia najpowszechniejsze przyczyny niepłodności wśród kobiet oraz mężczyzn.



Rysunek 1. Najczęstsze przyczyny niepłodności u kobiet i mężczyzn wg wytycznych SIGN 2012.

## 6. Interwencje medyczne stosowane w leczeniu niepłodności

### 6.1. Leczenie męskiej niepłodności

- W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono poprawy płodności u mężczyzn z niewyjaśnioną niepłodnością po leczeniu gonadotropinami (FSH, hMG, hCG), androgenami, antyestrogenami (kломifen, tamoksifen), agonistami receptora D2 dopaminy, steroidami. Dlatego nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego w tej grupie pacjentów.
- Poprawę płodności po leczeniu można uzyskać u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (leczenie preparatami gonadotropin i hCG) oraz z hiperprolaktynemią (leczenie agonistami dopaminy).
- Brak jest dowodów na poprawę płodności u mężczyzn z prawidłowymi wynikami spermogramu poddanych operacji usunięcia żyłaków powrózka nasiennego. Również nie ma dowodów na to, aby usunięcie subklinicznych żyłaków powrózka nasiennego poprawiało płodność mężczyzn z nieprawidłowym badaniem nasienia. Leczenie operacyjne żyłaków powrózka nasiennego nie może być zatem rekomendowane jako podstawowe leczenie niepłodności męskiej.
- Przy azoospermii i braku możliwości pozyskania plemników z najądrzy lub jąder, postępowaniem z wyboru jest wykonanie inseminacji domacicznych z wykorzystaniem nasienia dawcy.<sup>3</sup>

## 6.2. Leczenie niepłodności u kobiet - zapłodnienie pozaustrojowe

Strona | 15

### 6.2.1. Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury zapłodnienia pozaustrojowego

Procedura zapłodnienia pozaustrojowego ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod leczenia niepłodności.

Wskazania do klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego (klasyczne IVF) obejmują czynnik jajowodowy, oporność na stymulację jajczkowania, nadmierną odpowiedź na próbę stymulacji monoowulacji (więcej niż 3 pęcherzyki jajnikowe) oraz brak efektów inseminacji. ICSI stosuje się przy czynniku męskim niepłodności, w endometriozie, w niepłodności idiopatycznej i niepowodzeniu klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego. ICSI plemnikami pobranymi z jądra lub najądrzy jest postępowaniem z wyboru przy azoospermii.

Przed zapłodnieniem pozaustrojowym metodą ICSI u mężczyzny z nieobstrukcyjną azoospermią lub ciężką oligoastenoteratozoospermią należy wykonać kariotyp i zaleca analizę delecji chromosomu Y. Testy genetyczne na obecność mutacji genu CFTR powinny być zalecane partnerce mężczyzny z rozpoznanym obustronnym wrodzonym brakiem nasieniowodów (CBAVD). Gdy ich wyniki są nieprawidłowe, testy wykonuje się także u tego mężczyzny.

Zgodnie z obowiązującymi dyrektywami Wspólnoty Europejskiej, u obojga partnerów w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy przed zapłodnieniem pozaustrojowym wykonuje się testy serologiczne w kierunku infekcji: wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, HIV. Dodatkowo rekomenduje się badania w kierunku chłamydiozy i kiły.<sup>3</sup>

## 7. Zalecenia postępowania klinicznego

Strona | 16

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki niesystematycznego przeszukiwania serwisów internetowych najpopularniejszych towarzystw naukowych odnoszących się do leczenia niepłodności i technik rozrodu wspomaganego. Odnaleziono polskie rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności opracowane przez Sekcję Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu oraz Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w postępowaniu z niepłodnością wg Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu.

W ciągu 25 lat rozwoju ART w Polsce merytoryczny nadzór nad medycyną rozrodu sprawowały towarzystwa naukowe oraz doraźnie powoływane ciała korporacyjne. Ich wysiłki miały na celu wdrażanie międzynarodowych standardów i wytycznych dla krajowych ośrodków wspomaganego rozrodu. Wobec braku innych możliwości publikowanie oficjalnych stanowisk, zaleceń i wytycznych, określających zasady dobrej praktyki klinicznej i embriologicznej, służyło zapewnianiu jakości i bezpieczeństwa leczonych pacjentów. Pierwsze próby takich regulacji na poziomie profesjonalnym zostały podjęte przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego już w 1995 i 1996 roku w postaci zaleceń oraz opisu zasad dobrej praktyki medycznej w zakresie leczenia niepłodności. W kolejnych latach wydano również wiele dokumentów poświęconych konkretnym problemom, dotyczących jakości leczenia, kwestii bezpieczeństwa oraz stosowania nowych technik. W 2005 r. Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (SPIN) przedstawiła zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia za pomocą technik wspomaganego rozrodu, obejmujące wszystkie problemy związane z działalnością kliniczną i procedurami embriologicznymi. W 2011 r. Rada Naukowa Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu wydała kompleksową i zaktualizowaną wersję zaleceń dotyczących leczenia niepłodności (w tym technik wspomaganego rozrodu).



## 7.1. Rekomendacje Polskie

### 7.1.1. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności wg Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu.

Poniżej przedstawiono najważniejsze punkty wytycznych w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności wg Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu. W wytycznych określono kluczowe zasady postępowania z chorymi z powodu niepłodności oraz przybliżono charakterystykę stymulacji hormonalnej owulacji.

#### Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet <sup>3</sup>

- U kobiety powinny zostać przeprowadzone: badanie podmiotowe, przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, wybrane badania hormonalne oraz badania obrazowe.
- Diagnostyka powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych i ocenę jajczkowania (jedenrazowy pomiar stężenia progesteronu na siedem dni przed spodziewaną miesiączką oraz badanie ultrasonograficzne w końcu fazy folikularnej).
- Nie zaleca się wykrywania piku LH, badania śluzu szyjkowego i pomiarów podstawowej temperatury ciała. Ze względu jednak na niski koszt i łatwość stosowania metody te są dopuszczalne do samooceny cyklu. U kobiet regularnie miesiączkujących nie zaleca się oznaczania stężeń prolaktyny ani wykonywania testu z metoklopramidem.
- Z powodu trudności metodologicznych i/lub niskiej specyficzności nie rekomenduje się rutynowego wykonywania testu postkoitalnego, biopsji i datowania endometrium oraz badań immunologicznych.
- Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodowego u kobiety (bez obciążeń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i

(lub) badaniach dodatkowych) są: ultrasonografia, histerosalpingografia (HSG) i histerosalpingosonografia kontrastowa (HyCoSy).

- Przy klinicznym podejrzeniu występowania zmian jajowodowych metodą z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, a przy podejrzeniu zmian macicznych histeroscopia.

Strona | 18

### Zalecenia dotyczące oceny płodności mężczyzn<sup>3</sup>

- Podstawowym testem diagnostycznym jest badanie nasienia, przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO (V edycja).
- W celu rozpoznania azoospermii, potrzebne jest dwukrotne badanie nasienia przeprowadzone w odstępie 3 miesięcy.
- Specjalistyczne testy nasienia (po ejakulacyjnym badaniu moczu, test po stosunku, testy żywotności plemników, test penetracji oocytu chomika (zona free hamster oocyte test), testy na przeciwciała przeciwplemnikowe, test na liczebność leukocytów w nasieniu) nie są wymagane do diagnozowania męskiej niepłodności.
- Komputerowa analiza nasienia (CASA) nie znalazła powszechnego zastosowania w podstawowej ocenie nasienia jednak obiektywność pomiaru oraz możliwość dokumentacji wyników stanowi o ich przydatności w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych.
- Ocena endokrynologiczna pacjenta i badanie USG powinny być wykonane po stwierdzeniu odchyleń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniu nasienia. W takiej sytuacji standardem diagnostycznym jest pomiar stężeń gonadotropin, prolaktyny i testosteronu w surowicy.

### Zaburzenia jajczkowania i stymulacja monoowulacji

Strona | 19 Klinicznie<sup>3</sup> zaburzenia owulacji manifestują się nieprawidłowymi rytmemi krwawień miesięcznych o typie rzadkich (oligo-), częstych (poli-) miesiączek, ich braku (amenorrhea) oraz krwawień czynnościowych.

Brak owulacji w danym cyklu może zostać potwierdzony poprzez oznaczanie stężenia progesteronu w surowicy krwi (poniżej 2ng/ml w połowie fazy lutealnej). Oznaczanie stężenia gonadotropin, AMH, androgenów, prolaktyny i TSH w surowicy krwi służy do różnicowania przyczyn obserwowanych zaburzeń.

Potencjał reprodukcyjny jajników (tzw. rezerwę jajnikową) ustala się na podstawie oznaczeń hormonalnych – FSH i estradiolu (w 2-5 dniu cyklu) lub AMH (niezależnie od dnia cyklu) oraz badania USG (ocena liczby pęcherzyków antralnych na początku cyklu). Wymienione badania zaleca się u kobiet w zaawansowanym wieku rozrodczym, po operacjach na jajnikach lub po stwierdzeniu w jajnikach poniżej 3 pęcherzyków antralnych.

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zajść w ciążę należy farmakologicznie indukować monoowulację. Przed przystąpieniem do indukcji jajczkowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika. U pacjentek z nieprawidłową masą ciała przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć próbę jej unormowania. Konieczna jest również ocena drożności jajowodów oraz określenie jakości nasienia partnera.

Sposób indukcji owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania. U pacjentek z hiperprolaktynemią stosuje się leki z grupy agonistów receptora D2 dopaminy. U pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCO) 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. Inne preparaty, takie jak tamoksifen, inhibitory aromatazy (letrozol) nie są rekomendowane ze względu na brak wskazań rejestracyjnych do zastosowania tych leków. Podawanie samych progestagenów w cyklu nie indukuje owulacji, zatem u kobiet z brakiem jajczkowania, nie jest ono metodą służącą leczeniu niepłodności.

U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (hipogonadyzm hipogonadotropowy) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH.

Stymulację monitoruje się za pomocą badania ultrasonograficznego. Gdy w jajniku obecny jest dojrzały pęcherzyk (jednak nie więcej niż 3) o wymiarach 18 - 20mm rekomenduje się podanie hCG w celu wywołania zastępczego piknu owulacyjnego.

### Zapłodnienie pozaustrojowe<sup>3</sup>

#### Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury

Wskazania do klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego obejmują czynnik jajowodowy, oporność na stymulację jajczkowania, nadmierną odpowiedź na próbę stymulacji monoowulacji (więcej niż 3 pęcherzyki jajnikowe) oraz brak efektów inseminacji. ICSI stosuje się przy czynniku męskim niepłodności, w endometriozie, w niepłodności idiopatycznej i niepowodzeniu klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego. ICSI plemnikami pobranymi z jądra lub najądrzy jest postępowaniem z wyboru przy azoospermii.

Zgodnie z obowiązującymi dyrektywami Wspólnoty Europejskiej, u obojga partnerów w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy przed zapłodnieniem pozaustrojowym wykonuje się testy serologiczne w kierunku infekcji: wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, HIV. Dodatkowo rekomenduje się badania w kierunku chlamydiozy i kiły.

#### Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne

Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury.

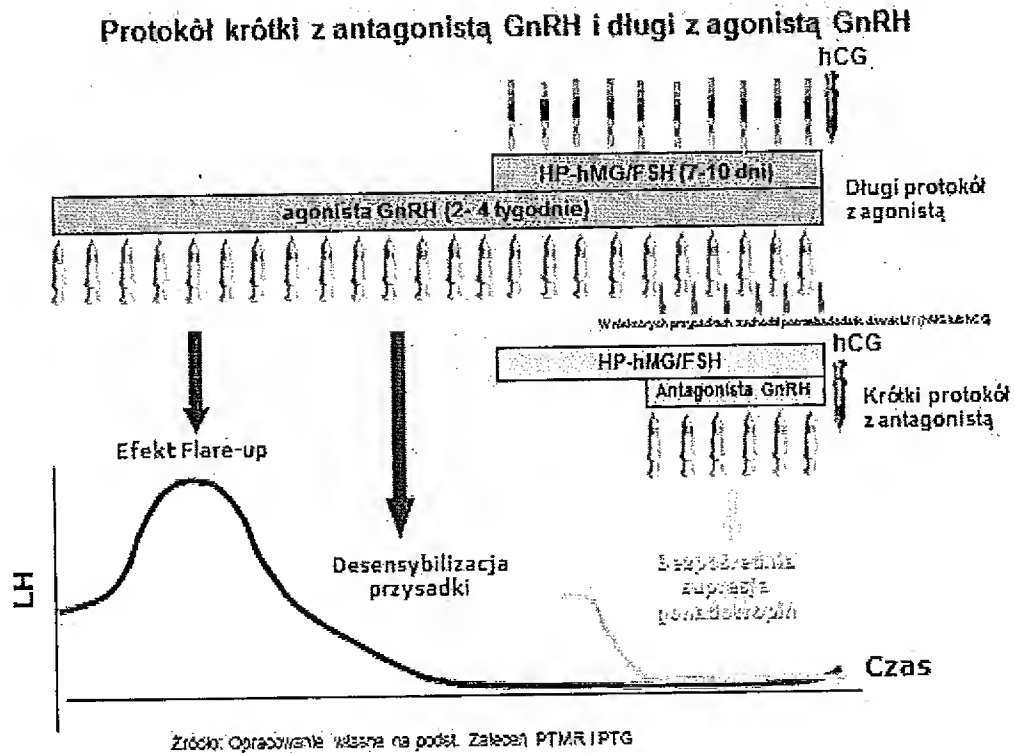
W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowany jest protokół krótki lub długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. Protokół krótki polega na podawaniu agonisty GnRH od 1 dnia cyklu, a gonadotropin od 2 dnia cyklu. W protokole długim agonistę GnRH podaje się od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włącza się po miesiączce, po uzyskaniu desensybilizacji przysadki mózgowej. W protokole z antagonistą lek ten włącza się w 6 dniu cyklu stymulowanego gonadotropinami. Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego.

Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH. W grupie kobiet starszych, z małą

rezerwą jajnikową, palących lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH.

Strona | 21

Niezależnie od grupy pacjentek, dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin posiadających aktywność LH, której głównym nośnikiem jest gonadotropina kosmówkowa (hCG) zawarta w wysoko oczyszczonej menotropinie (HP-hMG). Dawka początkowa gonadotropin powinna być ustalana indywidualnie. Celem stymulacji jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych. hCG należy podać po stwierdzeniu pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17-18 mm.<sup>3</sup>



Rysunek 2. Protokół krótki z antagonistą GnRH i długi z agonistą GnRH. Źródło: opracowanie własne na podst. Zaleceń PTG i PTMR.

### 7.1.2. Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności wg Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu

Strona | 22

Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności pod redakcją prof. dr hab. n. med. Sławomira Wolczyńskiego, dr n. med. Michała Radwana. Algorytmy zostały opracowane w ramach zadania 3.2.1 projektu badawczego zamawianego NCBR K/140/PO1/2007 „Epidemiologia zagrożeń prokreacyjnych w Polsce - wielośrodkowe, prospektywne badania kohortowe.” Dokument powyższy został opracowany i opublikowany w roku 2011. Z uwagi, iż wymienione wcześniej "Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności wg Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu" zostały opublikowane na przełomie 2011-2012 nie jest zasadnym przedstawianie oddzielnych wytycznych, które są w zasadzie powieleniem zaleceń i aktualnych schematów leczenia.

Podsumowując opisano jedno wytyczne postępowania klinicznego będące wspólnym konsensusem dwóch towarzystw naukowych.

## 7.2. Rekomendacje zagraniczne

### 7.2.1. Wytyczne NICE 2013

Wg wytycznych NICE opracowanych w lutym 2013<sup>16</sup> szacuje się, że nieplodność dotyka jedną na siedem par heteroseksualnych, w Wielkiej Brytanii. Od pierwotnych wytycznych NICE w zakresie diagnostyki i leczenia nieplodności opublikowanych w 2004 roku odnotowano niewielki wzrost częstości występowania zaburzeń płodności, a większa część osób szuka pomocy u profesjonalistów z zakresu leczenia nieplodności.

Głównymi przyczynami nieplodności w Wielkiej Brytanii są (% rozpowszechnienia w przybliżeniu):

- niewyjaśniona nieplodność (kobiety lub mężczyzny) (25%);
- zaburzenia owulacji (25%);
- uszkodzenie jajowodów (20%);
- nieplodność męska (30%);
- zaburzenia wewnętrzne lub zaburzenia w funkcjonowaniu macicy (10%).

W około 40% przypadków stwierdzono w zaburzenia płodności zarówno u mężczyzna i jak i kobiet. Biorąc pod uwagę, szereg przyczyn i problemów z płodnością, zapewnienie odpowiednich badań diagnostycznych jest krytyczne. Badania te obejmują analizę nasienia, ocenę owulacji, stan drożności jajowodów i macicy oraz badania przesiewowe w kierunku zakażeń *Chlamydia trachomatis* i podatność na różyczkę.

Ponadto w wytycznych zdefiniowano czynniki, które zmniejszają szanse na zajście w ciążę:

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

Leczenie niepłodności podzielić należy na trzy główne kategorie:

- 1) farmakologiczne przywrócenie płodności (np. stosowanie leków do indukcji owulacji),
- 2) chirurgiczne przywrócenie płodności (np. przez ablację laparoskopową endometriozy),
- 3) techniki medycznie wspomaganego rozrodu (ART).

Strona | 24

Opisanymi w literaturze i podnoszonymi w wytycznych NICE czynnikami warunkującymi sukces zapłodnienia pozaustrojowego są m.in.: wiek kobiety (szansa na powodzenie zapłodnienia maleje wraz z wiekiem); liczba dotychczas przeprowadzonych cykli (szansa na powodzenie zapłodnienia spada wraz z liczbą nieudanych prób leczenia); wskaźnik BMI pomiędzy 19-30 zwiększa szanse na powodzenie); styl życia (spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie napojów zawierających kofeinę zmniejszają szanse na powodzenie).

Tak jak wcześniej opisane wytyczne kliniczne leczenia niepłodności, zalecenia NICE wskazują metodę stymulacji mnogiego jajczkowania jako jedną z procedur przygotowawczych do zapłodnienia pozaustrojowego.

Ponadto wytyczne NICE na równi zalecają stosowanie gonadotropin zarówno moczopochodnych (do tej grupy zaliczana jest technologia medyczna będąca przedmiotem niniejszego opracowania tj. Menopur® - menopurinum) jak i rekombinowanych (do tej grupy zaliczany jest produkt leczniczy Gonal-F - folitropina alfa). Nadrzędnym celem stymulacji jajników jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych.

Stosując stymulację z zastosowaniem gonadotropin należy dobierać indywidualne dawki gonadotropin o aktywności FSH w zależności od stanu klinicznego pacjentki, biorąc pod uwagę przede wszystkim jej wiek, masę ciała i indeks BMI, obecność policystycznych jajników i rezerwy jajnikowej. Nie należy stosować dawki hormonu folikulotropowego ponad 450 IU / dzień. Każdy ośrodek przeprowadzający indukcję owulacji za pomocą gonadotropin, powinien posiadać możliwość regularnego monitorowania ultrasonograficznego i doświadczenie w nadzorowaniu takich cykli leczenia.<sup>16</sup>



### 7.2.2. Wytyczne European Society of Human Reproduction and Embryology

ESHRE jest europejskim towarzystwem naukowym zrzeszającym grupę specjalistów z dziedziny medycyny i biologii rozrodu, która poprzez działalność swych członków, stara się zapewniać bezdzielnym parom dostęp do najlepszych metod leczenia zaburzeń płodności, jednocześnie zabezpieczając ich przed narażeniem na zbędne ryzyko i nieskuteczne formy leczenia.

Odnalezione wytyczne europejskiego ESHRE<sup>4</sup> wskazują, iż częstość występowania niepłodności w krajach rozwiniętych stale się zwiększa. Główne zjawiska takie jak: odwlekane zajęcia w ciąży, większa częstość występowania otyłości i chorób przenoszonych drogą płciową sprzyjają wystąpieniu tego problemu. Leczenie niepłodności powinno być oparte na zrównoważonym wyborze spośród najlepszych dostępnych metod popartych dowodami naukowymi, uwzględniając ich skuteczność i bezpieczeństwo. W zakresie omawianego problemu zdrowotnego jakim jest niepłodność, jedną z form jej leczenia jest indukcja owulacji, która ma na celu przywrócenie płodności u kobiet niejajczkujących. Powinna być zlecana po rozważeniu innych czynników takich jak czynniki męskie lub związane z patologiami w obrębie miednicy mniejszej, masą ciała lub zaburzeniami odżywiania, stresem i nadmiernym treningiem fizycznym. Z tego powodu, powinno zostać przeprowadzone co najmniej jedno badanie nasienia partnera, a drożność jajowodów powinna być sprawdzona zgodnie z historią choroby pacjentki przed zaproponowaniem przeprowadzenia indukcji owulacji. Jeśli nie istnieją wątpliwości, co do stanu macicy i jajowodów, można przeprowadzić trzy cykle stymulacji owulacji przed badaniem drożności jajowodów.

ESHRE wskazuje następujące rekomendacje szczegółowe:

- 1) Kobiety z niskim lub wysokim BMI powinny najpierw zostać poinstruowane na temat nawyków żywieniowych i stresu. Jest to również ważne u pacjentek chorych na zespół policystycznych jajników, u których można przywrócić owulację dzięki zmniejszeniu masy ciała.
- 2) Cytrynian kłomifenu pozostaje lekiem pierwszego rzutu w zakresie indukcji monoowulacji i może być stosowany przez okres do 12 miesięcy przed rozpoczęciem

leczenia metoda zapłodnienia pozaustrojowego. Pacjentki powinny zostać poinformowane o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. Nieowulujące kobiety z zespołem policystycznych jajników i BMI>25, które nie odpowiedziały na monoterapię klomifenem mogą dodatkowo otrzymać metforminę.

Strona | 26

- 3) Leczenie z zastosowaniem gonadotropin w celu indukcji jajczkowania powinno być stosowane w przypadku kiedy inne metody nie przyniosły spodziewanych efektów w zakładanym czasie leczenia.
- 4) Terapia gonadotropinami jest stosowana u kobiet, u których nie udaje się wywołać owulacji albo poczęcia za pomocą terapii antyestrogenowej (cytrynian klomifenu), lub u których występuje niewydolność lub dysfunkcja podwzgórza. Dla tej ostatniej grupy, jest również odpowiednia terapia pulsami LHRH i zazwyczaj skutkuje mniejszym ryzykiem wystąpienia ciąży mnogiej. Niezbędne jest regularne monitorowanie ultrasonograficzne i doświadczenie w nadzorowaniu takich cykli leczenia.
- 5) Jeśli leczenie z zastosowaniem gonadotropin do indukcji owulacji jest niezbędne powinny to być "przyjazne" schematy stymulacyjne typu schemat step-up, step-down, lub z zastosowaniem antagonistów i jednoczesną ultrasonograficzną kontrolą reakcji jajników.
- 6) W leczeniu IVF / ICSI zasada uzyskania "jak największej liczby oocytów" powinna być zastąpiona miękkimi schematami stymulacyjnymi mającymi na celu uwolnienie mniejszej liczby oocytów, ale za to dobrej jakości.
- 7) Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome) jest najważniejszym krótkoterminowym powikłaniem leczenia niepłodności opartego na stymulacji owulacji. W patofizjologii zespołu udział biorą wazoaktywne mediatory wydzielane przez nadmiernie wystymulowane jajniki pod wpływem ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). OHSS charakteryzuje się powiększeniem jajników, zwiększoną przepuszczalnością naczyń krwionośnych, przemieszczeniem się płynów do przestrzeni pozanaczyniowej oraz ich następstwami. U takich pacjentek należy zastosować leczenie na oddziale szpitalnym, gdzie personel ma doświadczenie w prowadzeniu tego typu przypadków.
- 8) Rejestracja wszystkich przypadków ciężkiego OHSS i ich wyników powinny stać się obowiązkowe we wszystkich programach ART jak i po indukcji owulacji.

- 9) Kobiety, u których obecna jest hiperprolaktynemia, po sprawdzeniu czynności tarczycy i wyrównaniu wszelkich nieprawidłowości powinny być leczone agonistami dopaminy takimi jak bromokryptyna lub kabergolina.

## 8. Technologia wnioskowana

Wnioskowaną technologią medyczną jest produkt leczniczy Menopur® (menotropinum). Produkt leczniczy Menopur® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w dniu 18 listopada 1999 roku w Danii. Od 31 grudnia 2007 roku został dopuszczony do obrotu w 74 państwach na świecie. Łączną ekspozycję na analizowany preparat od dnia 18 listopada 1999 roku do 31 grudnia 2007 roku szacuje się na 863 084 cykli leczenia niepłodności, co odpowiada 345 234 pacjentom. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono podstawowe informacje o interwencji.

### 8.1. Podstawowe informacje o technologii wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Menopur® (menotropinum). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego<sup>5</sup>.

Tabela 1. Dane dotyczące produktu leczniczego Menopur® wg Charakterystyki Produktu Leczniczego

Nazwa międzynarodowa	Menotropinum
Nazwa handlowa	Menopur®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	gonadotropiny; kod ATC: G03G A02
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Wygląd proszku: liofilizowana zbita masa, biała lub prawie biała. Wygląd rozpuszczalnika: przezroczysty, bezbarwny roztwór.
Dostępne dawki i wielkości opakowań	<ul style="list-style-type: none"><li>• 75 IU FSH + 75 IU LH</li><li>• 1200 IU FSH + 1200 IU. LH</li><li>• 600 IU FSH + 600 IU LH</li></ul>
Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	04/03/2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	24/06/2008 r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr 9811
Podmiot Odpowiedzialny	Ferring GmbH Wittland 11 D-24109 Kiel Niemcy

## 8.2. Właściwości farmakologiczne

Menopur® zawiera wysoko oczyszczoną moczopochodną menotropinę (hMG), która składa się z hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH). Dodatkowo, w produkcie Menopur® obecna jest ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) - hormon występujący w moczu kobiet po menopauzie, która wzmacnia aktywność LH.

Menotropina, łącząca aktywność FSH i LH, pobudza wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych, a także wytwarzanie steroidów płciowych u kobiet, u których nie występuje pierwotna niewydolność jajników. FSH jest podstawowym sterownikiem procesu rekrutacji i wzrostu pęcherzyków na etapie wczesnej folikulogenezy, podczas gdy LH odgrywa ważną rolę w procesie steroidogenezy jajnikowej i dojrzewania pęcherzyka przedowulacyjnego. Wzrost pęcherzykowy może być pobudzany przez FSH przy całkowitym braku LH (np. w hipogonadyzmie hipogonadotropowym), ale powstałe pęcherzyki rozwijają się nieprawidłowo i towarzyszy im małe stężenie estradiolu, co może skutkować niewystarczającą dojrzałością pęcherzyków.

Wzmacniające steroidogenezę działanie LH sprawia, że stężenia estradiolu przy stosowaniu produktu MENOPUR® w cyklach IVF/ICSI z desensybilizacją przysadki mózgowej są większe niż przy stosowaniu rekombinowanego FSH. Należy to brać pod uwagę, gdy reakcje pacjentek monitoruje się w oparciu o stężenia estradiolu. Różnicy w stężeniach estradiolu nie stwierdza się przy stosowaniu małych dawek w protokołach indukcji owulacji u pacjentek z brakiem owulacji.

W jądrach FSH powoduje dojrzewanie komórek Sertoliego, kanalików nasiennych i rozwój plemników. Do działania tego konieczne jest duże stężenie androgenów w jądrach, co można uzyskać dzięki wstępnemu podawaniu hCG.

### 8.3. Zarejestrowane wskazania

Menopur<sup>®</sup> wskazany jest do leczenia niepłodności w następujących sytuacjach klinicznych:

Strona | 29

#### U kobiet:

- stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym;
- brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników, ang. *Polycystic Ovarian Disease* - PCOD) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kломifenu;
- kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies* - ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. *In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer* - IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (ang. *Gamete Intra-Gallopian Transfer* - GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection* - ICSI).

#### U mężczyzn:

- niepłodność u mężczyzn z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością gonad: w skojarzeniu z hCG (ludzką gonadotropiną kosmówkową) w celu stymulacji spermatogenezy.

### 8.4. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem MENOPUR<sup>®</sup> należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności. Schemat dawkowania jest identyczny w przypadku podawania podskórnego i domięśniowego.

### Kobiety

Istnieją duże międzyosobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że ustalenie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. Dawkę należy więc dostosowywać indywidualnie w zależności od reakcji jajników. Menopur® można podawać sam lub w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *Gonadotropin Releasing Hormone* - GnRH). Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania leczenia mogą się zmienić w zależności od konkretnego protokołu leczenia.

### Kobiety z brakiem owulacji (w tym PCOD i hipogonadyzm hipogonadotropowy)

Celem leczenia produktem Menopur® jest uzyskanie rozwoju pojedynczego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *Human Chorionic Gonadotropin* - hCG) zostanie uwolniona komórka jajowa.

Leczenie produktem Menopur® należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa produktu Menopur® wynosi od 75 IU FSH + 75 IU LH do 150 IU FSH + 150 IU LH (tj. od 1 do 2 fiolek z proszkiem) na dobę. Dawkę tę należy utrzymać przez co najmniej 7 dni. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych (w tym ultrasonografia jajników lub ultrasonografia jajników w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu). Zmiany dawki nie należy dokonywać częściej niż co 7 dni. Zalecane zwiększenie dawki wynosi 37,5 IU FSH + 37,5 IU LH (tj. pół fiołki z proszkiem) na jedną zmianę. Nie należy zwiększać dawki jednorazowo o więcej niż 75 IU FSH + 75 IU LH (tj. 1 fiołka z proszkiem). Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 225 IU FSH + 225 IU LH (tj. 3 fiołki z proszkiem). Jeśli u pacjentki nie stwierdza się odpowiedniej reakcji po 4 tygodniach leczenia, to ten cykl leczenia należy przerwać, a nowy cykl leczenia należy rozpocząć od dawki początkowej większej niż zastosowana w przerwany cykl.

Gdy uzyska się optymalną stymulację, następnego dnia po ostatnim wstrzyknięciu produktu Menopur® należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu od 5000 IU do 10 000 IU hCG. Pacjentce zaleca się odbycie stosunku płciowego w dniu podania hCG oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie, można przeprowadzić inseminację domaciczną. W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji na Menopur® leczenie należy przerwać i odstąpić

od podania hCG, a pacjentka powinna zastosować mechaniczną metodę antykoncepcji lub powstrzymać się od odbywania stosunków płciowych do czasu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego.

Strona | 31

**Kobiety poddawane kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik wspomaganego rozrodu**

Przykład protokołu leczenia produktem MENOPUR<sup>®</sup> z desensybilizacją agonistami GnRH:

Zgodnie z badaniami klinicznymi, które obejmowały desensybilizację przysadki mózgowej za pomocą agonistów GnRH, leczenie produktem MENOPUR<sup>®</sup> należy rozpocząć około 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia agonistą. Zalecana dawka początkowa produktu MENOPUR<sup>®</sup> wynosi od 150 IU FSH + 150 IU LH do 225 IU FSH + 225 IU LH (tj. od 2 do 3 fiolek z proszkiem) na dobę przez co najmniej 5 pierwszych dni leczenia. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki, ocenianej na podstawie danych klinicznych (w tym ultrasonografia jajników lub ultrasonografia jajników w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu). Jednorazowo nie należy zmieniać dawki o więcej niż 150 IU FSH + 150 IU LH (tj. 2 fioleki z proszkiem). Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 450 IU FSH + 450 IU LH (tj. 6 fiolek z proszkiem). W większości przypadków nie zaleca się podawania produktu dłużej niż przez 20 dni.

W protokołach, które nie obejmują desensybilizacji przysadki mózgowej, leczenie produktem Menopur<sup>®</sup> należy rozpocząć w 2. lub 3. dniu cyklu miesięczkowego. Zalecane jest stosowanie dawek i schematu podawania jak przedstawione powyżej dla protokołów z desensybilizacją przysadki mózgowej za pomocą agonistów GnRH.

Gdy odpowiednia liczba pęcherzyków osiągnie właściwą wielkość, należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu do 10 000 IU hCG w celu wywołania ostatniej fazy dojrzewania pęcherzyków, przygotowującej do pobrania oocytu. Pacjentka powinna pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG. W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji na Menopur<sup>®</sup> leczenie należy przerwać i odstąpić od podania hCG, a pacjentka powinna zastosować mechaniczną metodę antykoncepcji lub powstrzymać się od odbywania stosunków płciowych do czasu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego.

### Mężczyźni

Leczenie rozpoczyna się od podawania hCG 3 razy w tygodniu w dawce od 1000 IU do 3000 IU, aż do uzyskania prawidłowego stężenia testosteronu w surowicy krwi. Następnie podaje się domięśniowo Menopur<sup>®</sup> w dawce od 75 IU FSH + 75 IU LH do 150 IU FSH + 150 IU LH (tj. od 1 do 2 ampulek z proszkiem) 3 razy w tygodniu przez kilka miesięcy.

### Sposób podawania

Menopur<sup>®</sup> przeznaczony jest do wstrzyknięć podskórnych (*sc.*) lub domięśniowych (*im.*) po rekonstytucji (rozpuszczeniu) w dołączonym rozpuszczalniku. Proszek należy rozpuścić bezpośrednio przed użyciem. Aby uniknąć wstrzykiwania dużych objętości, w rozpuszczalniku z jednej ampułki można rozpuszczać zawartość do 3 fiolek z proszkiem. Należy unikać energicznego potrząsania fiołką. Nie należy używać roztworu, jeśli zawiera stałe cząstki lub nie jest przezroczysty.

Proszek należy rozpuszczać wyłącznie w rozpuszczalniku dołączonym do opakowania. Założyć igłę na strzykawkę. Pobrać pełną zawartość z ampułki z rozpuszczalnikiem i wstrzyknąć całą zawartość do fiołki z proszkiem. Proszek powinien się szybko rozpuścić, tworząc przezroczysty roztwór. Jeśli nie, należy delikatnie kołysać fiołką dopóki roztwór nie stanie się przezroczysty. W razie potrzeby roztwór można ponownie pobrać do strzykawki i przenieść do następnej fiołki z proszkiem aż do uzyskania przepisanej dawki. Po uzyskaniu przepisanej dawki pobrać roztwór z fiołki do strzykawki, zmienić igłę na igłę do wstrzykiwań podskórnych i natychmiast podać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 8.5. Przeciwwskazania

### U kobiet i mężczyzn<sup>5</sup>

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- nowotwory przysadki mózgowej lub podwzgórza.



## U kobiet:

- ciąża i laktacja;
- torbiele jajników lub powiększone jajniki, nie spowodowane zespołem policystycznych jajników;
- krwawienia o nieznannej etiologii z dróg rodnych;
- nowotwory macicy, jajników lub piersi.

Strona | 33

## U mężczyzn:

- rak gruczołu krokowego;
- nowotwory jąder.

W następujących sytuacjach uzyskanie pozytywnego wyniku leczenia jest mało prawdopodobne i dlatego nie należy stosować produktu MENOPUR<sup>®</sup>:

## U kobiet:

- pierwotna niewydolność jajników;
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży;
- włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży.

### 8.6. Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi podczas leczenia produktem MENOPUR<sup>®</sup> były: ból brzucha, ból głowy, reakcje w miejscu podania i ból w miejscu podania - występujące u  $\leq 10\%$  pacjentek. Poniższa tabela przedstawia objawy niepożądane występujące u pacjentek leczonych produktem Menopur<sup>®</sup> w badaniach klinicznych, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Tabela 2. Działania niepożądane wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Menopur<sup>®</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności, rozęcie brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu podania, ból w miejscu podania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	OHSS, ból miednicy

W badaniach klinicznych obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe towarzyszące OHSS, takie jak rozdęcie brzucha, dolegliwości brzuszne, nudności, wymioty i biegunkę. Jako rzadkie powikłania OHSS mogą wystąpić żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe i skręt jajnika.

Po podaniu produktu MENOPUR<sup>®</sup> stwierdzano bardzo rzadkie przypadki miejscowych i uogólnionych skórnych reakcji alergicznych, w tym reakcji typu anafilaktycznego.

Ciąże, do których dochodzi w wyniku leczenia niepłodności gonadotropinami, takimi jak MENOPUR<sup>®</sup>, mogą się kończyć samoistnymi poronieniami częściej niż normalne ciążę.<sup>5</sup>

### 8.7. Wstępne wyniki skuteczności

#### Badania pierwotne

W ramach wstępnego wyszukiwania odnaleziono 6 badań randomizowanych porównujących HP-hMG [REDACTED] u chorych poddawanych zabiegom zapłodnienia pozaustrojowego (IVF/ET, GIFT, ICSI). Odnaleziono również meta-analizy obejmujące ww. badania.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Ocenianymi punktami końcowymi były pomiary beta hCG (tj. oznaczanie obecności gonadotropiny hCG w moczu lub krwi kobiety), liczba klinicznie potwierdzonych ciąż oraz trwających ciąż. Wyniki badań zostały następnie opublikowane przez Europejską i Izraelską Grupę Badawczą (EISG). Szczegółowa analiza danych wykazała, iż menotropina może być w szczególności bardziej skuteczna w leczeniu pacjentek zakwalifikowanych do procedury zapłodnienia metodą in vitro (IVF). Dane z badania wykazały poprawę wyników w zakresie osiągnięcia ciąży z zastosowaniem menotropiny w porównaniu do rekombinowanego FSH w protokole hiperstymulacji jajników.

Jednak, zgodnie z ustaleniami raportu badawczego należy je interpretować "ostrożnie",  
w związku z relatywnie niewielkimi grupami i granicznymi poziomami istotności.

[Redacted content]

[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]

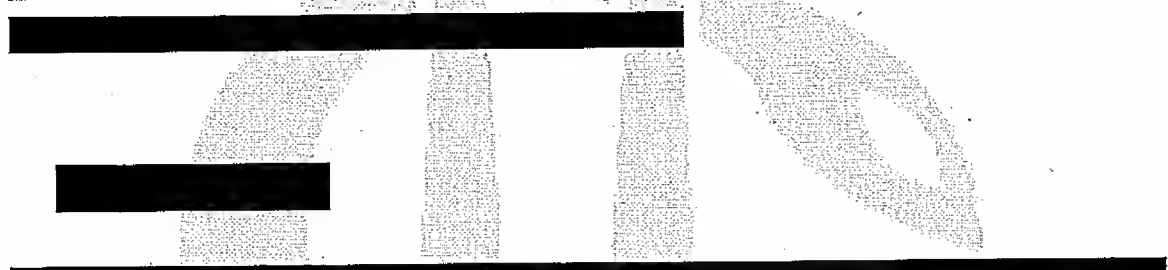


[REDACTED]

[Redacted text block]



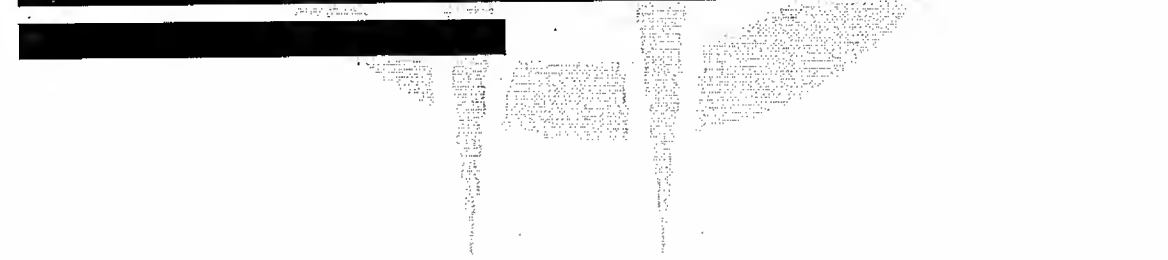
[Redacted text block]

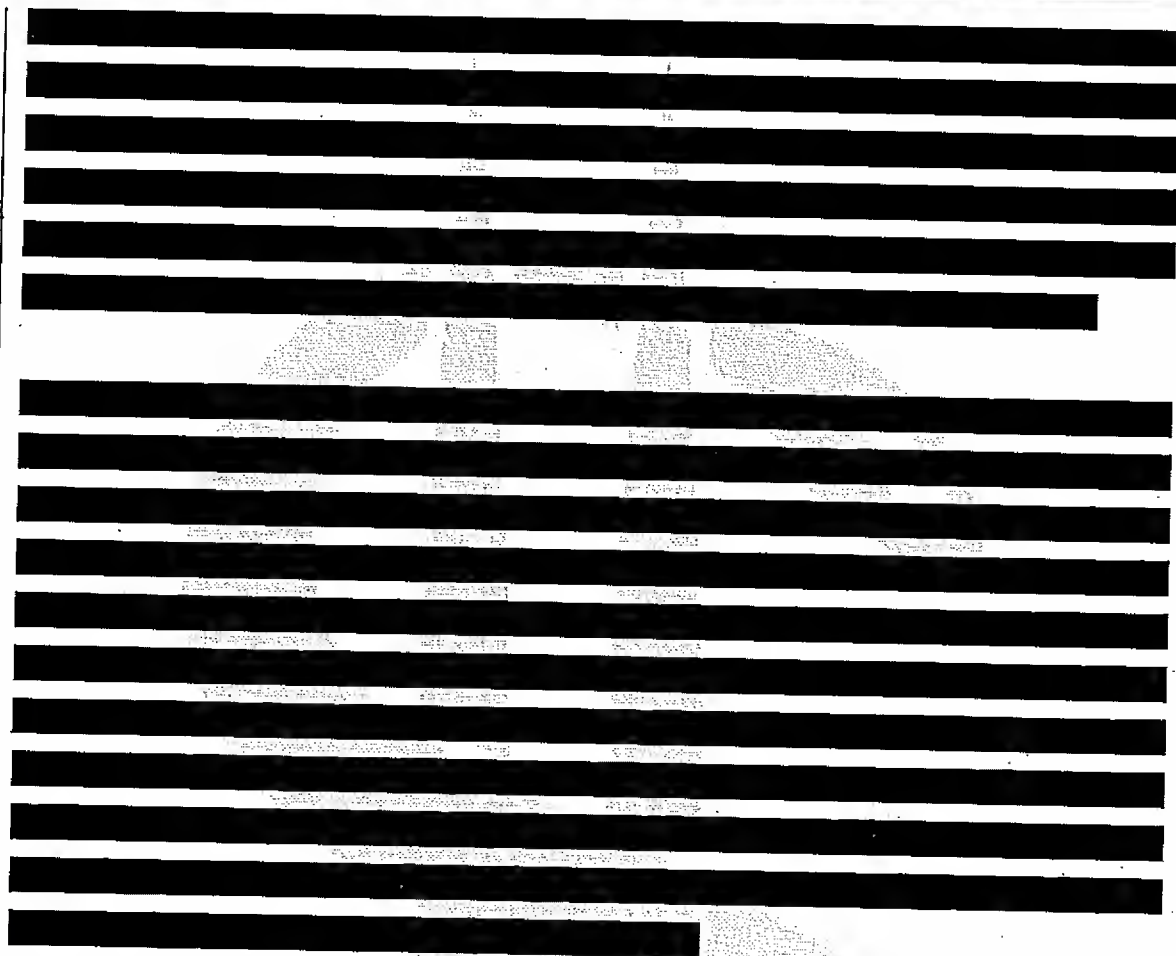


[Redacted text block]



[Redacted text block]





## **10. Rekomendacje AOTM w zakresie leczenia niepłodności**

### **10.1. Opinia Prezesa ATOM w sprawie „Programu – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013- 2016”**

W dniu 7 stycznia 2013 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych zaopiniował pozytywnie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na

lata 2013-2016" autorstwa Ministra Zdrowia. Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.<sup>13</sup>

W uzasadnieniu do opinii na temat programu wskazano:

Strona | 43

"Program odnosi się do powszechnie stosowanej w leczeniu niepłodności technologii medycznej, mając na celu zapewnienie parom dotkniętym niepłodnością dostępu do zapłodnienia pozaustrojowego. Procedura została należycie opisana od strony technicznej. Realizacja programu ma być monitorowana przez Radę Programową, dziewięcioosobowy zespół, w skład którego wejdą eksperci w dziedzinie wspomaganego rozrodu. W projekcie opisano problem zdrowotny wraz z określeniem potrzeby, wymieniono kryteria kwalifikacji i wykluczenia oraz określono warunki realizacji większości procedur objętych programem. Przewidziano, że realizacja programu będzie wymagała monitorowania z zastosowaniem wskaźników monitorowania oczekiwanych efektów, które opracuje Rada Programowa i zaakceptuje Minister Zdrowia. W kosztorysie zawarto informację o szacowanych kosztach realizacji programu, z wyszczególnieniem kosztu świadczeń (w tym pojedynczego cyklu) i rejestru, prowadzonego na podstawie ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. z 2011 r., Nr 113, poz. 657, z późn. zm.)."

Przedmiot opinii Prezesa AOTM

"Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego Ministra Zdrowia, mający na celu zapewnienie równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność, a wyczerpały się lub nie istnieją inne metody jej leczenia. Warunkiem zakwalifikowania do udziału w Programie jest nieukończenie przez kobietę 40-tego roku życia. Jako cele pośrednie wskazano obniżenie liczby bezdzietnych par, zapewnienie najwyższego standardu leczenia niepłodności i zwiększenie jego skuteczności, poprawę trendów demograficznych oraz obniżenie kosztów ponoszonych przez system opieki zdrowotnej.

Koszty realizacji Programu (w latach 2013-2016), które mają być zapewnione w budżecie państwa, określono na kwotę 260 mln zł szacując, że z procedury zapłodnienia pozaustrojowego będzie mogło skorzystać około 15 tysięcy par".

Wnioski z oceny programu zdrowotnego

"Opiniowany projekt Programu dotyczy istotnego społecznie problemu zdrowotnego, dając części potencjalnych rodziców szansę posiadania potomstwa, dzięki zastosowaniu zaawansowanych technik wspomaganego rozrodu, w tym zapłodnienia pozaustrojowego. Możliwość finansowania leczenia niepłodności metodą *in vitro* ze środków publicznych, przeznaczonych na realizację opiniowanego Programu, niewątpliwie stanowiła będzie o poprawie dostępności tego rodzaju procedur dla wielu par, dla których koszty leczenia są wciąż zbyt wysokie. Jednocześnie, w ocenie Agencji, po zapoznaniu się z ustaleniami z oceny analitycznej, opinią Rady Przejrzystości oraz stanowiskami ekspertów, należy zwrócić uwagę na kilka poniższych kwestii. Odnosząc się do planowanego powołania Rady Programowej, w projekcie nie sformułowano zasad doboru jej członków. Nie jest jasne, czy i jakie uprawnienia Rada będzie miała w zakresie kontroli miejsc oraz sposobu i rzeczywistych warunków wykonywania świadczeń w odniesieniu do wybranych realizatorów. W projekcie nie ma informacji o stałej nowelizacji i doskonaleniu zapisów Programu z dostosowywaniem do nich wymagań stawianych realizatorom. Precyzyjnie opisane, od strony techniczno-organizacyjnej i merytorycznej, niezależnie od wskazań, powinny być zasady kriokonserwacji zarodków. Program powinien także określić jej koszty.

W projekcie brakuje informacji o badaniach preimplantacyjnych, elemencie standardowego postępowania diagnostycznego w wielu ośrodkach zajmujących się zapłodnieniem pozaustrojowym, co dotyczy zwłaszcza par z podwyższonym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych lub chorób i zaburzeń, które zależą od zidentyfikowanego czynnika genetycznego u jednego lub obojga rodziców. Wskazane byłoby zapewnienie takim parom również poradnictwa genetycznego.

Odnosnie prowadzenia rejestru świadczeń wykonywanych w ramach Programu, danych włączonych par i informacji o skutkach realizacji Programu z punktu widzenia efektywności podejmowanych działań oraz stanu zdrowia i rozwoju rodzących się dzieci, nie zostały określone m.in. lokalizacja, struktura, koszty oprogramowania rejestru, koszty wyposażenia realizatorów w sprzęt, kadra niezbędna do jego obsługi, koszty zabezpieczenia i ochrony danych osobowych, zasady dostępu do rejestru. Za wskazaniem Rady, zasadnym wydaje się także rozważenie monitorowania przebiegu ciąży, określenie zasad leczenia ewentualnych powikłań oraz stworzenie możliwości doradztwa psychologicznego dla uczestniczących w

Programie. Między innymi w wytycznych NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) zaleca się, aby rodzice okresowo informowali o stanie zdrowia dzieci, które zostały poczęte dzięki procedurze IVF.

Opiniowany projekt przewiduje finansowanie części biotechnologicznej procedury, leki do stymulacji nie będą aktualnie refundowane. Mając na uwadze powyższe, szacunkowo finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury"<sup>13</sup>

Strona | 45

## 11. Program - "Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013- 2016"

Opiniowany przez Prezesa AOTM program "Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 - 2016" został ostatecznie podpisany w dniu 20 marca 2013 przez Ministra Zdrowia oraz przyjęty do realizacji na lata 2013 -2016. W tabeli poniżej przedstawiono główne założenia dotyczące zasad kwalifikacji oraz realizacji poszczególnych zapisów programu.

**Cele programu:** Celem głównym Programu jest zapewnienie parom dotkniętym niepłodnością równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego.

**Celami pośrednimi są:**

- obniżenie odsetka liczby par bezdzietnych;
- zapewnienie najwyższego standardu leczenia niepłodności pacjentom;
- zwiększenie skuteczności leczenia niepłodności;
- osiągnięcie poprawy trendów demograficznych.

**Uzasadnienie:** (...) Po ocenie efektów realizacji Programu w ostatnim roku jego funkcjonowania możliwe będzie ewentualne kontynuowanie realizacji procedury zapłodnienia pozaustrojowego w ramach programu zdrowotnego ustanowionego na podstawie art. 48 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych będzie jako świadczenie gwarantowane finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Monitorowanie efektów programu będzie się odbywać w oparciu o następujące wskaźniki:

- wskaźnik ciąży;
- wskaźnik ciąży wielopłodowych;
- wskaźnik żywych urodzeń;
- odsetek zespołów hiperstymulacyjnych.

Strona | 46

#### Kwalifikacja do zapłodnienia pozaustrojowego

Z programu 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:

- u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów,
- u pacjentek zdyskwalifikowanych z powodu braku szansy na powodzenie leczenia operacyjnego niepłodności,
- u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po nieskutecznej operacji mikrochirurgicznej,

b) czynnik jajnikowy niepłodności: brak ciąży po co najmniej sześciu cyklach farmakologicznej indukcji jajeczkowania,

c) endometrioza:

- I, II stopień, tak jak w lit. d,
- III, IV stopień, tak jak w lit. a,

d) niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (idiopatyczna):

- u kobiet do ukończenia 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 24 miesiące,
- u kobiet powyżej 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 12 miesięcy;

e) czynnik męski:

- w przypadku stwierdzenia gęstości plemników poniżej 3 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy,
- w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3-15 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 24 miesiące;

2) pacjenci z odroczoną płodnością z powodów onkologicznych oraz zakaźnych (osoby, u których w wyniku leczenia lub z innych powodów może dojść do utraty płodności w przyszłości).

#### Kryteria wykluczenia

- 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 hormon 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.

W ramach programu para ma prawo skorzystać trzykrotnie ze zindywidualizowanej procedury wspomaganego rozrodu. Kolejny cykl pobrania i zapłodnienia komórki jajowej nie

może być wykonany bez wykorzystania wszystkich wcześniej uzyskanych i przechowywanych zarodków. Po zakwalifikowaniu pary do zapłodnienia pozaustrojowego wszystkie procedury finansowane będą w ramach programu.

Strona | 48 **Realizacja części klinicznej w ramach programu gwarantuje dostęp do usług medycznych:**

- 1) koniecznych badań laboratoryjnych;
- 2) badań dodatkowych;

- w celu optymalnego i bezpiecznego przeprowadzenia kontrolowanej indukcji jajczkowania oraz oceny skuteczności indukcji.

**Część biotechnologiczna obejmuje:**

- 1) pobranie komórek jajowych;
- 2) zapłodnienie pozaustrojowe;
- 3) hodowlę zarodków;
- 4) transfer zarodków do macicy;
- 5) przechowywanie zarodków.

#### **Podmioty realizujące program**

Realizatorami Programu są podmioty lecznicze wybrane do jego realizacji w trybie konkursu ofert.

#### **Okres realizacji programu:**

Program realizowany jest od 1 lipca 2013 r. do 30 czerwca 2016 r.



Program ustanowiono na podstawie art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.



## 12. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Menopur® został dopuszczony do stosowania u kobiet w ponad 90 krajach m.in. Wielkiej Brytanii, USA, Kanadzie, krajach Europy kontynentalnej, w tym Europy Wschodniej, Afryki, Bliskiego Wschodu, Południowej Ameryce Środkowej i na Karaibach, w Azji czy Indiach. Dane, na podstawie których został dopuszczony do obrotu, obejmują okres od początku 1999 (Wielka Brytania oraz kilka krajów europejskich) do 2010 r., gdy zezwolenie zostało wydane w różnych regionach. W wyniku niesystematycznego przeglądu stron internetowych rządowych agencji oceny technologii medycznych, odnaleziono następujące rekomendacje stosowania Menopur® (menotropinum).

### 12.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych - świat

Tabela 4. Zestawienie rekomendacji refundacyjnych Menopur® (menotropinum) – świat.

Autorzy rekomendacji	Data wydania	Zakres rekomendacji	Kluczowe informacje
PBAC Australia <sup>14</sup>	marzec 2012	Finansowanie leku Menopur® (menotropinum) u pacjentów otrzymujących leczenie opisane w pozycji 13200, 13201, 13202 lub 13203 w wykazie świadczeń Medicare. Leczenie prowadzą akredytowane kliniki w ramach programu.	<p><b>Menopur® (menotropinum)</b></p> <p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> PBAC zalecił finansowanie ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG), proszek do wstrzykiwań, 600 j.m i 1200 IU w sekcji 100 IVF / GIFT programu dla pacjentów otrzymujących leczenie w sposób opisany w pozycji 13200, 13201, 13202 lub 13203 w wykazie świadczeń, na podstawie analizy minimalizacji kosztów z folitropina alfa.</p> <p>Kluczowe wyniki przedstawione we wniosku odnosiły się do twardych punktów końcowych: ciąż i żywych urodzeń. W wynikach metaanalizy dla trwających ciąż, PBAC zauważył, że nie ma istotnej różnicy między hMG lub folitropina alfa dla współczynnika RR 1,12 (95% CI 0,98, 1,28, p = 0,10), lub różnicy ryzyka RD 0,03 (95% CI -0,01, 0,06, p = 0,10). Uznano za jednakowo skuteczne dawki hMG 1,01 IU i folitropiny alfa 1,00 IU, w oparciu o średnią ważoną oszacowań dawki z kluczowych badań; EISG 2002 Kilani</p>

HAS Francja <sup>15</sup>	czerwiec 2012	Ponowna weryfikacja zasadności finansowania ze środków publicznych przez płatnika publicznego	2003, Andersen 2006, Bosch 2008, Hompes 2008 i CS004 2009. PBAC wskazał, iż refundacja ze środków publicznych nie powinna spowodować dodatkowych kosztów finansowania netto w PBS. W podsumowaniu PBAC stwierdził, że hMG oferują dodatkową opcję kliniczną w IVF. Oceniony pozytywnie przez PBAC wniosek również zawierał analizę minimalizacji kosztów Menopuru i Gonalu-F. PBAC uznał, że równoważnymi względem siebie dawkami są: hMG 1.01 IU and follitropin alfa 1.00 IU bazując na średniej ważonej dawce oszacowanej na podstawie kluczowych prób klinicznych.
<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Ocenie poddano przede wszystkim dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Oceniano raport PSUR za okres obejmujący okres od 1 stycznia 2010 do 31 grudnia 2010. Analiza danych nie spowodowała zmiany nagłówków tj. działania niepożądane, ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wobec wskazań w Charakterystyce Produktu Leczniczego - lek dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej od 17 lutego 1999 roku. Za komparatory w analizie uznano wcześniej wskazywany Gonal-F (folitropinę alfa) oraz Puregon (folitropinę beta). Utrzymano dotychczasowy poziom refundacji: 100%.</p>			

Ponadto na stronach NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence) odnaleziono wytyczne "Płodność, ocena płodności i leczenie osób z zaburzeniami płodności", opracowane w lutym 2013 roku (Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems - NICE 156<sup>16</sup>). Rekomendacje powyższe szeroko odnoszą się do omawianych wcześniej wytycznych w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności u kobiet i mężczyzn. Tak jak pozostałe wytyczne kliniczne leczenia niepłodności, zalecenia NICE wskazują metodę stymulacji owulacji stosowaną jako postępowanie przygotowawcze do zapłodnienia pozaustrojowego.

Wytyczne NICE na równi zalecają stosowanie gonadotropin zarówno moczopochodnych (do tej grupy zaliczany jest Menopur®) jak i rekombinowanych (do tej grupy zaliczany jest produkt leczniczy Gonal-F). Stosując stymulację z zastosowaniem gonadotropin należy dobierać indywidualne dawki hormonu folikulotropowego w zależności od stanu klinicznego pacjentki biorąc pod uwagę przede wszystkim jej wiek, masę ciała i indeks BMI, obecność policystycznych jajników i rezerwy jajnikowej. Ponadto nie należy stosować dawki hormonu folikulotropowego ponad 450 IU / dzień. Następnie zalecane jest monitorowanie czynności jajników przy pomocy ultrasonografii. Nadrzędnym celem stymulacji jajników jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych.

### 12.2. Rekomendacje AOTM - menotropinum

Nie odnaleziono stanowisk Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości ani opinii Prezesa AOTM dotyczących stosowania produktu leczniczego Strona | 52 Menopur® (menotropinum).<sup>17</sup>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z art. 14. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) **bezpłatnie** - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) **ryczałtowej** - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - a) wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności

30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

Strona | 55

- b) zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- c) wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z treścią powyższego artykułu kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności dokonuje się przy założeniu stosowania jednej DDD dobowo. W przypadku braku DDD kwalifikacji dokonuje się w oparciu o koszt miesięcznej terapii. [REDACTED]

Uwzględniając wskazaną regulację sugerowanym poziomem odpłatności jest odpłatność ryczałtowa, gdyż zgodnie z opisem programu ministerialnego finansowaniu podlegają 3 cykle zapłodnienia pozaustrojowego, co oznacza czas stosowania menotropiny dłuższy niż 30 dni. Najczęściej stosowany w praktyce protokół stymulacyjny przewiduje podawanie HP-hMG przez średnio 10 kolejnych (5-20) dni w każdym cyklu. [REDACTED]

[REDACTED] Jednocześnie miesięczny koszt dla pacjentki

przy odpłatności 30% limitu finansowania (wyznaczonego na poziomie ceny Menopuru®) przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (84 zł) ogłoszonego przez rząd na rok 2014.

Strona | 56

Od 1 stycznia 2014 r. minimalne wynagrodzenie za pracę będzie wynosić 1680 zł. Płaca minimalna w 2013 roku wynosi 1600 zł, co oznacza, że w stosunku do 2013 r. minimalne wynagrodzenie wzrośnie o 80 zł. Kwota 1680 zł została określona w rozporządzeniu Rady Ministrów z dnia 11 września 2012 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. - Dz.U. z 13 września 2013 r., poz. 1074.<sup>21</sup>

Arkusz kalkulacyjny ze stosowną kalkulacją dołączony zostanie do analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

[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 text block]



## 14. Kierunki przyszłych analiz w raporcie HTA

### 14.1. Analiza kliniczna - założenia i wstępne wyniki efektywności klinicznej

Strona | 57

[Redacted content]

#### 14.2. Analiza ekonomiczna – założenia

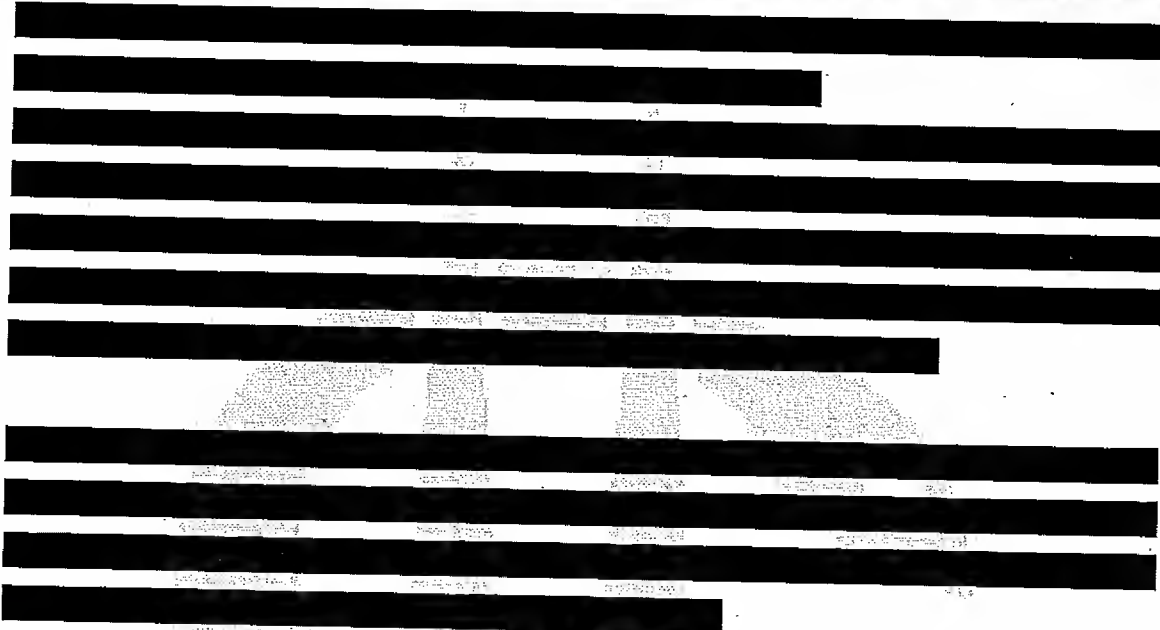
W związku z planowaną realizacją programu zdrowotnego Ministra Zdrowia pt: *Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016*, niezbędne będzie także finansowanie ze środków publicznych technologii lekowych o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, które są stosowane w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego. Produkt leczniczy Menopur® jest jedną z technologii lekowych, które są wykorzystywane w procedurach pomocniczych (indukcja kontrolowanej hiperstymulacji jajników) poprzedzających zapłodnienie pozaustrojowe.

W związku z brakiem wartości DDD wyznaczonej przez WHO dla porównywanych gonadotropin w odniesieniu do hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego (WHO podaje jedynie DDD odnoszące się do początkowej dawki stosowanej w leczeniu braku owulacji – inne wskazanie), w analizie należy przyjąć najczęściej stosowaną w praktyce dawkę dobową porównywanych leków (istotnie wyższą niż DDD w leczeniu

braku owulacji).<sup>22</sup> [Redacted text block]

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

[Redacted text block]



## 15. Problem decyzyjny wg schematu PICO

Na podstawie omówionych w niniejszym opracowaniu zagadnień określono cel raportu oceny technologii medycznej, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Menopur® (menotropinum) u pacjentek z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies* - ART), w szczególności takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. *In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer* - IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (ang. *Gamete Intra-Gallopian Transfer* - GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection* - ICSI). Kontekst kliniczny według schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 7. Schemat PICO dla Menopur® (menotropinum) we wskazaniu ujętym we wniosku.

Kryterium	Charakterystyka
-----------	-----------------

<b>Populacja (P)</b>	Pacjentki z kontrolowaną hiperstymulacją jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. <i>Assisted Reproductive Technologies</i> - ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. <i>In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer</i> - IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (ang. <i>Gamete Intra-Gallopian Transfer</i> - GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i> - ICSI).
<b>Interwencja (I)</b>	Menopur® (menotropinum) - dawki i wielkości opakowań: <ul style="list-style-type: none"><li>• 75 IU FSH + 75 IU LH</li><li>• 1200 IU FSH + 1200 IU LH</li><li>• 600 IU FSH + 600 IU LH</li></ul>
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	Ocena skuteczności m. in: <ul style="list-style-type: none"><li>• odsetek klinicznie potwierdzonych i trwających ciąż;</li><li>• odsetek żywych urodzeń;</li></ul> Ocena bezpieczeństwa

## 16. Podsumowanie i wnioski

Mając na uwadze przedstawione w niniejszym opracowaniu założenia, oparte o obowiązujące wytyczne oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce wydaje się, iż udostępnienie pacjentom możliwości korzystania z kontrolowanej hiperstymulacji owulacji wysoko oczyszczoną menotropiną, refundowaną w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w związku z realizacją programu zdrowotnego wdrożonego przez Ministerstwo Zdrowia na lata 2013-2016, pozwoli na uzyskanie wymiernych korzyści społecznych w zakresie trwających ciąż i żywych urodzeń – najistotniejszych z perspektywy leczących się par (i społeczeństwa) punktów końcowych w terapii niepłodności.

W związku z dotychczasowym brakiem refundacji większości leków stosowanych w celu kontrolowanej hiperstymulacji owulacji w ramach ART w analizie przyjęto niektóre założenia opierając się na opiniach ekspertów klinicznych oraz aktualnych zaleceniach towarzystw naukowych. Przyjęto również, że niewielki odsetek pacjentek nie korzystających z ministerialnego programu leczenia niepłodności również będzie beneficjentem refundacji leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.

## 17. Spis tabel

Strona | 63

Tabela 1. Dane dotyczące produktu leczniczego Menopur® wg Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	27
Tabela 2. Działania niepożądane wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Menopur® .....	33
Tabela 3. Odnalezione badania randomizowane porównujące menotropinę z rekombinowanym FSH. ....	37
Tabela 4. Zestawienie rekomendacji refundacyjnych Menopur® (menotropinum) – świat. ....	50

Tabela 7. Schemat PICO dla Menopur® (menotropinum) we wskazaniu ujętym we wniosku. ....	60
---	----

## 18. Spis rysunków

Rysunek 1. Najczęstsze przyczyny niepłodności u kobiet i mężczyzn wg wytycznych SIGN 2012... 13	
Rysunek 2. Protokół krótki z antagonistą GnRH i długi z agonistą GnRH. Źródło: opracowanie własne na podst. Zaleceń PTG i PTMR. ....	21

## 19. Bibliografia

- Strona | 64
- <sup>1</sup> Bączkowski T., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, Przewodnik Lekarza 1/2012
  - <sup>2</sup> Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PLoS Med 9(12): e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356  
<http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf>
  - <sup>3</sup> [http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=ferehn45h4ham4fpisliktj5/OHSS-LONG\\_GUIDELINES.pdf](http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=ferehn45h4ham4fpisliktj5/OHSS-LONG_GUIDELINES.pdf)
  - <sup>4</sup> [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-07-10\\_1\\_Charakterystyka%20Produktu\\_Leczniczego.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-07-10_1_Charakterystyka%20Produktu_Leczniczego.pdf)
  - <sup>5</sup> Hompes PG, Broekmans FJ, Hoozemans DA, Schats R; FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. Fertil Steril. 2008 Jun;89(6):1685-93
  - <sup>6</sup> Bosch E, Vidal C, Labarta E, Simon C i wsp. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists--a randomized study. Hum Reprod. 2008 Oct;23(10):2346-51.
  - <sup>7</sup> Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni GE i wsp. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. Hum Reprod. 2003 Jun;18(6):1194-9
  - <sup>8</sup> Aydin Y, Cepni I, Ocal P, Aydin B i wsp. A randomised open-label trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH agonist cycle. Human reproduction (Oxford, England) 2012; 27 Suppl 2: ii248. P-351
  - <sup>9</sup> Bosch E, Vidal C, Crespo J, Simon C i wsp. Highly purified HMG vs rec-FSH in GnRH antagonist cycles. The 21st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2005: ii115.P-323
  - <sup>10</sup> Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce J-C on behalf of the MEGASET group. A randomised, assessor-blind trial comparing HP-hMG in a GnRH antagonist cycle with compulsory single blastocyst transfer. Fertil Steril. Ahead of print, January 2012.
  - <sup>11</sup> Badanie ankietowe przeprowadzone przez kancelarię Health Economics Consulting w ośrodkach klinicznych zrzeszonych w Polskim Towarzystwie Medycyny Rozrodu we wrześniu 2013 r. Szczegóły w Aneksie do APD.
  - <sup>12</sup> [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)
  - <sup>13</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/human-menopausal-gonadotrophin.pdf>
  - <sup>14</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_1262708](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1262708)
  - <sup>15</sup> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>
  - <sup>16</sup> <http://aotm.gov.pl/>
  - <sup>17</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
  - <sup>18</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).
  - <sup>19</sup> Maheshwari A., Gibreel A., Siristatidis C.S., Bhattacharya S. - Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction (Review). Cochrane Collaboration 2011.
  - <sup>20</sup> <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20130001074&type=2>
  - <sup>21</sup> [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=G03GA05&showdescription=yes](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G03GA05&showdescription=yes)
  - <sup>22</sup>