

Health Economics Consulting

**Analiza problemu decyzyjnego
Gonapeptyl Daily® (tryptorelina)
w desensytyzacji przysadki mózgowej
u kobiet w ramach technik wspomaganego
rozrodu (ART)**

Wersja 1.0

HEC 2013

HEC
2013

Tryptorelina (Gonapeptyl Daily®) w desensytyzacji przysadki
mózgowej – Analiza problemu decyzyjnego



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:

- grudzień 2013

Spis treści

1. Skróty i akronimy.....	5
2. Streszczenie	5
3. Słowa kluczowe.....	8
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
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 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	28
8.4. Dawkowanie i sposób podawania	29
8.5. Przeciwwskazania	30
8.6. Działania niepożądane.....	30
8.7. Wstępne wyniki skuteczności.....	33
9. Komparatory	34
10. Rekomendacje AOTM w zakresie leczenia niepłodności.....	35

10.1. Opinia Prezesa AOTM w sprawie „Programu – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013- 2016”	35
11. Program "Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016"	37
12. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	41
12.1. Rekomendacje dotyczące finansowania innowacyjnych produktów leczniczych ze środków publicznych - świat	42
12.2. Rekomendacje AOTM – agonści GnRH	44
13. Stan finansowania ze środków publicznych Gonapeptyl Daily®	45
14. Kierunki przyszłych analiz farmakoeconomicznych	48
14.1. Analiza kliniczna. Założenia i wstępne wyniki efektywności klinicznej.	48
14.2. Analiza ekonomiczna – założenia.	49
14.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – założenia	50
15. Problem decyzyjny wg schematu PICO	51
16. Podsumowanie i wnioski	52
17. Spis tabel	54
18. Spis rysunków	54
19. Bibliografia	55

1. Skróty i akronimy

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
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	Hormon folikulotropowy
GIFT	Przeniesienie gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Galloplan 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 i wynik
sc	Wstrzyknięcie podskórne

2. Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej zapobiegającej przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART).

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 niniejszym dokumencie technologia medyczna Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) wykazuje aktywność odpowiadającą naturalnej gonadoliberynie (GnRH), powodując desensytyzację przysadki mózgowej, przez co zapobiega przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH), a przez to przedwczesnej owulacji i/lub luteinizacji pęcherzyków, u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Tryptorelina (pod następującymi nazwami handlowymi: Gonapeptyl®, Decapeptyl® oraz Fertipeptil®) została dopuszczona do stosowania u kobiet w około 50 państwach m.in. Wielkiej Brytanii, Francji, Niemczech i Austrii, w krajach Europy kontynentalnej, w tym Europy Wschodniej, Afryki, Bliskiego Wschodu oraz w Azji. Podsumowując Gonapeptyl Daily® jest jedną z technologii

lekowych, które są powszechnie wykorzystywane w procedurach pomocniczych poprzedzających zapłodnienie pozaustrojowe.

Przedmiotowa analiza dotyczy ogólnej charakterystyki technologii medycznej jaką jest produkt leczniczy Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej zapobiegającej przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART). W poniższym opracowaniu przedstawiono także proponowany kształt przyszłych analiz oraz krótką charakterystykę populacji docelowej, obejmującej pacjentki zakwalifikowane do rządowego Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego.

Zgodnie z opiniami ekspertów efekty biologiczne długodziałających preparatów GnRH mogą utrzymywać się do 8 tyg., co może powodować ciężką niewydolność drugiej fazy. Siła ich działania jest znacznie większa (niż preparatów krótkodziałających) co stwarza ryzyko znacznie słabszej odpowiedzi (lub jej braku) na gonadotropiny. Opinie te znajdują potwierdzenie w rekomendacji Prezesa i stanowisku Rady Przejrzystości dotyczących finansowania gosereliny (implant podskórny Zoladex 3,6 mg) w rozrodzie wspomaganym wydanych w sierpniu 2013 r. [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe konsekwencje kliniczne i ekonomiczne zostaną zaprezentowane w poszczególnych składowych raportu oceny technologii medycznej zgodnie z rozporządzeniu 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.

3. Słowa kluczowe

triptorelinum, tryptorelina, Gonapeptyl Daily®, zapłodnienie pozaustrojowe, desensytyzacja przysadki mózgowej, *in vitro*, IVF, GIFT, ICSI, Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego.

4. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej zapobiegającej przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART).

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

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja oceniana (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. tryptorelina w iniekcjach podskórnych podawana raz dziennie;
- opis opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać oceniany produkt leczniczy w ramach pełnej oceny technologii medycznych;
- charakterystyka efektów zdrowotnych związanych z leczeniem niepłodności;
- aktualny stan finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej i komparatorów;
- kierunki przyszłych analiz farmakoekonomicznych.

5. Problem zdrowotny

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

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.

Wcześniejse wdrożenie diagnostyki należy rozważyć, gdy wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo-, amenorrhea, istnieje podejrzenie endometriozy lub innej patologii narządu rodowego oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności.³

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.¹ Wg 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. Pomiedzy 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.²

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%.³ Uwzględniając niski wskaźnik miesięcznej płodności człowieka, wynoszący 20–25%, ciężę 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.¹

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.³
- 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 rodowego u kobiety (bez obciążen 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.³

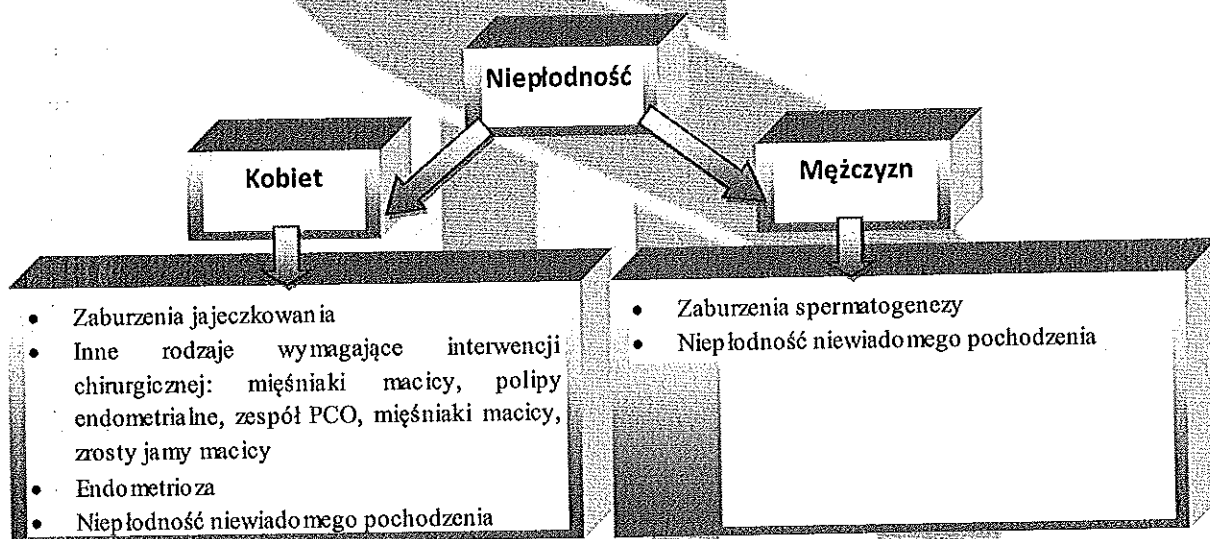
5.2.2. Zalecenia dotyczące oceny płodności mężczyzn

- Podstawowym testem diagnostycznym jest badanie nasienia, przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO (V edycja).
- W celu rozpoznania azospermii, 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.³

5.3. Metody leczenia niepłodności

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 (kłomifen, 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 żylaków powrózka nasiennego. Również nie ma dowodów na to, aby usunięcie subklinicznych żylaków powrózka nasiennego poprawiało płodność mężczyzn z nieprawidłowym badaniem nasienia. Leczenie operacyjne żylaków 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.³

6.2. Leczenie niepłodności u kobiet – zapłodnienie pozaustrojowe

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. Metodę 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 mężczyzn z nieobstrukcyjną azoospermia lub ciężką oligoastenoteratozoospermia należy wykonać kariotyp i zaleca się analizę delecji chromosomu Y. Testy genetyczne na obecność mutacji genu CFTR powinny być zalecone 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 chlamydiozy i kiły.³

7. Zalecenia postępowania klinicznego

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki niesystematycznego przeszukiwania najpopularniejszych serwisów internetowych towarzystw naukowych dotyczących leczenia niepłodności i technik rozrodu wspomaganego. Odnaleziono polskie rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności wg Sekcji 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 odniesiono się do głównych zaleceń w zakresie leczenia niepłodności oraz przybliżono charakterystykę stymulacji hormonalnej jajczkowania.

Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet ³

- U kobiety powinny zostać przeprowadzone: badanie podmiotowe, badania przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, wybrane badania hormonalne oraz badania obrazowe.
- Diagnostyka powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych oraz ocenę jajczkowania (jednorazowy 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 rodno 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.

Zalecenia dotyczące oceny płodności mężczyźni³:

- Podstawowym testem diagnostycznym jest badanie nasienia, przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO (V edycja).
- W celu rozpoznania azospermii, 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 (ang. 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 odchyień 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:

Klinicznie³ zaburzenia owulacji manifestują się nieprawidłowymi rytmami 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 wysokoczyszczone 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 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 – 20 mm rekomenduje się podanie hCG w celu wywołania zastępczego piku owulacyjnego.

Zapłodnienie pozaustrojowe³

Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury

Wskazania do klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego obejmują czynnik jajo wodowy, 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 kili.

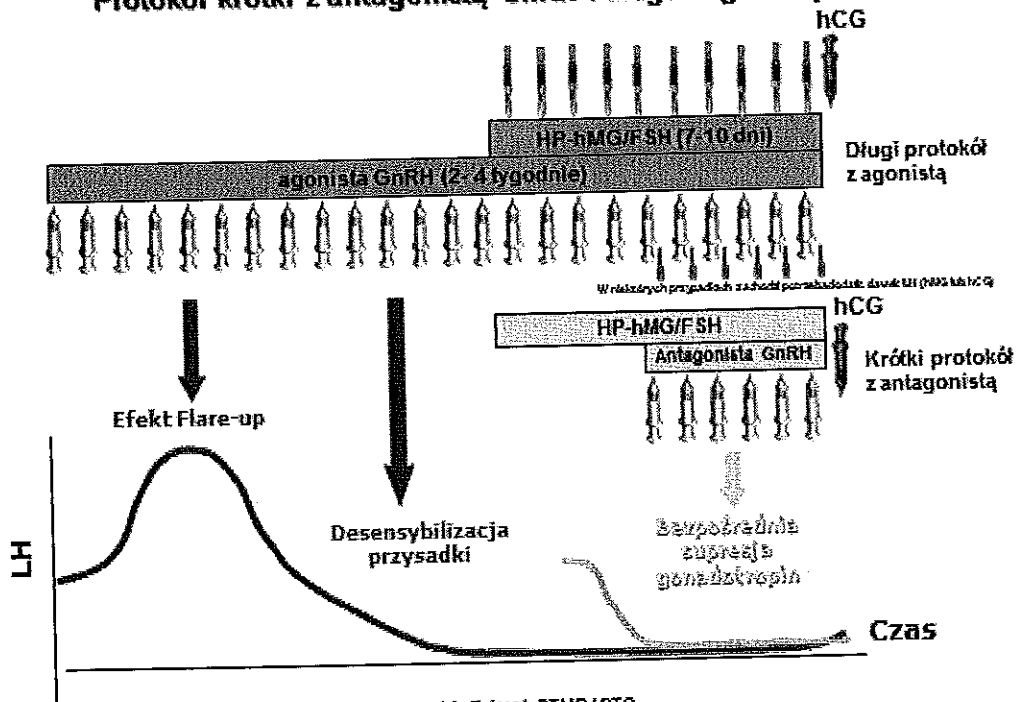
Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne

Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury (rekomendacja ta uzasadnia jednocześnie, że komparatorem w analizach nie powinno być niestosowanie farmakologicznej desensytyzacji przysadki mózgowej).

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 krwawieniu miesiączkowym, po uzyskaniu desensytyzacji przysadki mózgowej. W protokole z antagonistą lek ten włącza się w 6 dniu stymulacji 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. Niezależnie od grupy pacjentek, dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin posiadających aktywność LH, której głównym nośnikiem jest gonadotropina kosmówkowa (hCG) zawarta w 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.³

Protokół krótki z antagonistą GnRH i długi z agonistą GnRH



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 niepłodności wg Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu

Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w niepłodności pod redakcją Prof. dr hab. n. med. Sławomira Wołczyńskiego, dr n. med. Michała Radwana 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 *jedne 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 szacuje się, że niepłodność dotyka jedną na siedem par heteroseksualnych w Wielkiej Brytanii.¹¹ Od pierwotnych wytycznych NICE w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności opublikowanych w 2004 roku odnotowano niewielki wzrost częstości występowania zaburzeń płodności, a większa część osób szuka pomocy u profesjonalistów z zakresu leczenia niepłodności. Głównymi przyczynami niepłodności w Wielkiej Brytanii są (% rozpowszechnienia w przybliżeniu):

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

W około 40% przypadków stwierdzono w zaburzenia płodności zarówno u mężczyzn 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 ≥ 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).

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 jak i rekombinowanych, którego nadrzędnym celem jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych.

Wytyczne NICE uwzględniają również farmakoterapię prowadzącą do desensytyzacji przysadki mózgowej, w celu uniknięcia przedwczesnego zwiększenia się aktywności LH.

W tym celu wytyczne NICE zalecają stosowanie agonistów (do których należy wnioskowany produkt leczniczy Gonapeptyl Daily®) bądź antagonistów GnRH. Jednakże stosowanie agonisty równocześnie z gonadotropinami nie jest zalecane u kobiet z zespołem policystycznych jajników, z uwagi na brak poprawy wskaźnika ciąży, przy zwiększonym ryzyku hiperstymulacji jajników.¹¹

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 ESHRE⁴ wskazują, iż częstość występowania niepłodności w krajach rozwiniętych stale się zwiększa. Główne przyczyny takie jak: odwleknięcie zajścia w ciążę, 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 klomifenu pozostaje lekiem pierwszego rzutu i może być stosowany przez okres do 12 miesięcy. Pacjentki powinny zostać poinformowane o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. Nieowulujące kobiety z zespołem policystycznych jajników i BMI > 25,

które nie odpowiedziały na monoterapię kłomifenem mogą dodatkowo otrzymać metforminę.

- 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 kłomifenu), 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 zasady uzyskania "jak największej liczby oocytów" powinny być zastąpione miękкими schematami stymulacyjnymi mającymi na celu uwolnienie na mniej 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 obraz kliniczny jest dobrze poznany i pracownicy mają doświadczenie w jej leczeniu i obserwacji.
- 8) Rejestracja wszystkich przypadków ciężkiego OHSS i ich wynikach 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 krótkodziałający agonista gonadoliberyny (GnRH) - tryptorelina. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono podstawowe informacje dotyczące produktu leczniczego Gonapeptyl Daily®

8.1. Podstawowe informacje o technologii wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Gonapeptyl Daily® (tryptorelina). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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

Nazwa międzynarodowa	<i>Triptorelinum</i>
Nazwa handlowa	Gonapeptyl Daily®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę kod ATC: L02AE04
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
Dostępne dawki i wielkości opakowań	0,1 mg/1 ml – 1 ampułkostrzykawka o zawartości 100 µg octanu tryptoreliny (odpowiednik 95,6 µg tryptoreliny)
Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	14.05.2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	Nd
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	15578
Podmiot odpowiedzialny	Ferring GmbH

8.2. Właściwości farmakologiczne

Octan tryptoreliny jest syntetycznym decapeptydem, analogiem naturalnego hormonu uwalniającego wydzielenie gonadotropiny (GnRH), wydzielanego przez podwzgórze. Jednakże w porównaniu do naturalnego GnRH tryptorelina ma dłuższy okres działania oraz charakteryzuje się dwufazowym działaniem na poziomie podwzgórza.

Po początkowym dużym i nagłym zwiększeniu aktywności LH i FSH (ang. *flare-up*), aktywność krążących LH i FSH zmniejsza się z powodu desensytyzacji receptorów GnRH w przysadce mózgowej, co w konsekwencji prowadzi do wyraźnego zmniejszenia czynności gonad. Ponadto desensytyzacja przysadki mózgowej może zapobiegać nagłemu zwiększeniu aktywności LH a przez to także przedwczesnej owulacji i (lub) luteinizacji pęcherzyków. Zastosowanie agonisty GnRH do desensytyzacji przysadki zmniejsza współczynnik anulowanych cykli oraz podnosi współczynnik ciąż w cyklach ART.

Dokładny czas działania produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® nie został ustalony, ale stwierdzono, że supresja przysadki mózgowej utrzymuje się przez co najmniej 6 dni od zaprzestania jego podawania. Po zakończeniu podawania tryptoreliny należy spodziewać się dalszego zmniejszenia się aktywności krążącego LH. Aktywność ta powraca do wartości wyjściowej po około 2 tygodniach.

8.3. Zarejestrowane wskazania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produkt Gonapeptyl Daily® wskazany jest do desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies, ART*).

Octan tryptoreliny w badaniach klinicznych był stosowany w cyklach, gdzie do stymulacji stosowano: FSH – rekombinowany bądź uzyskany z moczu kobiet po menopauzie, jak również HMG (ang. *human menopausal gonadotrophin* – ludzka gonadotropina menopauzalna).

8.4. Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem leczniczym Gonapeptyl Daily® powinna być rozpoczynana pod nadzorem lekarza, doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Octan tryptoreliny jest podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych w okolicy dolnej ściany brzucha raz na dobę (w celu zapobieżenia zanikowi tkanki tłuszczowej, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać). Zaleca się, aby pacjentka pozostała pod obserwacją personelu medycznego przez 30 min od chwili pierwszego wstrzyknięcia, w celu wykrycia ewentualnych reakcji alergicznych lub pseudoalergiczných. Kolejne wstrzyknięcia mogą być wykonywane samodzielnie przez pacjentkę, pod warunkiem uprzedniego poinformowania jej:

- o objawach, mogących wskazywać na nadwrażliwość;
- o konsekwencjach takiej nadwrażliwości;
- o konieczności natychmiastowej interwencji medycznej w przypadku jej wystąpienia.

Leczenie rozpoczyna się bądź we wczesnej fazie folikularnej (2. lub 3. dzień cyklu miesięczkowego) albo w połowie fazy lutealnej (21.-23. dzień cyklu miesięczkowego lub 5-7 dni przed spodziewanym początkiem miesiączki). Po ok. 2 - 4 tyg. od rozpoczęcia podawania tryptoreliny należy rozpocząć podawanie gonadotropin w celu kontrolowanej hiperstymulacji jajników. W celu dostosowania dawki gonadotropin należy kontrolować odpowiedź pacjentki na podstawie preferowanej ultrasonografii jajników w połączeniu z oznaczeniem stężeń estradiolu bądź ultrasonografii jajników. Leczenie produktem Gonapeptyl Daily® oraz gonadotropinami przerywa się w chwili, gdy odpowiednia liczba pęcherzyków osiągnie właściwą wielkość. Należy wówczas podać pojedynczym wstrzyknięciem hCG w celu wywołania ostatniej fazy dojrzewania pęcherzyków.

Jeżeli upływie po 4 tyg. desensytyzacja przysadki mózgowej nie jest potwierdzona (na podstawie samej tylko dokumentacji ultrasonograficznej wykazującej złuszczenie błony śluzowej macicy lub najlepiej w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu), należy rozważyć przerwanie podawania tryptoreliny. Całkowity czas leczenia wynosi zwykle od 4 do 7 tyg. W czasie podawania produktu Gonapeptyl Daily® należy zapewnić wspomaganie fazy lutealnej, zgodnie z praktyką stosowaną w danym ośrodku leczenia niepłodności.

U osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie jest wymagana modyfikacja dawkowania tryptoreliny, gdyż zgodnie z przeprowadzonymi badaniami tryptorelina

wykazuje małe nagromadzenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

8.5. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Gonapeptyl Daily® jest przeciwwskazany w:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- nadwrażliwości na hormon uwalniający gonadotropinę lub jakiegokolwiek inne analogi GnRH;
- ciąży oraz karmieniu piersią.

8.6. Działania niepożądane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Gonapeptyl Daily® najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi są: ból głowy (27%), krwawienia lub plamienia z pochwy (24%), ból brzucha (15%), odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia (12%) oraz nudności (10%).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych, zgłaszanych w czasie stosowania produktu leczniczego Gonapeptyl Daily®, w podziale na częstość występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz o nieznannej częstości, jak również w podziale zgodnym z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

HEC Tryptorelina (Gonapeptyl Daily®) w desensytywacji przysadki
2013 mózgowej – Analiza problemu decyzyjnego

Tabela 2. Działania niepożądane wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Gonapeptyl Daily®.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Nieczęsto (≥1/1000 do <1/100)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	-	-	zmiany nastroju***, depresja	zaburzenia snu***, zmniejszony popęd płciowy***
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy***	zawroty głowy	-	-
Zaburzenia oka	-	-	-	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyń i krwi	-	uderzenia gorąca*	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	-	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności	wzdęcie brzucha, wymioty	-	dolegliwości brzuszne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	-	nadmierna potliwość*, świąd, wysypka, obrzęk naczyń i naczyń, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból pleców	-	skurcze mięśni, ból stawów
Ciąża, poróg i okres okołoporodowy	-	poronienie	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwawienia z pochwy	ból w obrębie miednicy, zespół hipersymulacji	-	powiększenie jajników, obfite, przedłużone lub

HEC **Tryptorelina (Gonapeptyl Daily®) w desensytyzacji przysadki**
2013 **mózgowej – Analiza problemu decyzyjnego**

		jajników, bolesne miesiączko wanie, torbiele jajników**	nieregularne miesiączki**, płamienie w okresie między miesiączkami**, suchość pochwy i sromu***, bolesne stosunki płciowe***, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	odczym zapalny w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu wstrzyknięcia i (lub) reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie znęczenia, objawy grypopodobne	uczucie wyczerpania, zacierwienie w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	-	-	zwiększenie masy ciała

* działania wiążące się zwykle z koniecznością przerwania leczenia.
 ** działania obserwowane w początkowym okresie leczenia produktem Gonapeptyl Daily®.
 *** działania związane z blokadą osi przysadkowo-jajnikowej (o typowym charakterze objawów hipostrogenizmu).

Z uwagi na swój mechanizm działania w początkowej fazie leczenia tryptorelina w połączeniu z gonadotropinami może doprowadzić do zespołu hiperstymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS*), w wyniku którego może pojawić się: powiększenie jajników, duszność, ból w obrębie miednicy i/lub ból brzucha. Ponadto w początkowym okresie terapii obserwowano krwawienia z narządów rodnych, w tym nadmierne krwawienie menstruacyjne oraz plamienie pomiędzy normalnymi krwawieniami menstruacyjnymi.

Podczas leczenia tryptoreliną zaobserwowano również: ból piersi, skurcze mięśni, ból stawów, zwiększenie masy ciała, nudności, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, uczucie wyczerpania, oraz epizody niewyraźnego widzenia i zaburzone widzenie. Natomiast miejscowe lub uogólnione reakcje nadwrażliwości po wstrzyknięciu produktu Gonapeptyl Daily® występowały u pojedynczych pacjentek.

8.7. Wstępne wyniki skuteczności

Skuteczność produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® była badana w 7 badaniach klinicznych w populacji kobiet przechodzących kontrolowaną hiperstymulację jajników w przebiegu IVF lub ICSI. W badaniach tych spośród 2207 kobiet poddanych tym metodom leczenia niepłodności aż 61,2% otrzymywało wnioskowaną interwencję.

W badaniach dawki, przeprowadzonych na populacji 240 kobiet, stwierdzono trend wskazujący większy odsetek ciąż zakończonych porodem w grupie przyjmujących Gonapeptyl Daily® względem placebo (zakres 11,7-15,0% vs. 8,3%). Również w przypadku liczby pobranych oocytów oraz uzyskanych zarodków stwierdzono istotną przewagę tryptoreliny względem placebo.⁵

Natomiast w dwóch wieloośrodkowych badaniach RCT: EISG⁶ i MERIT u kobiet przyjmujących Gonapeptyl Daily®, odsetek ciąż obserwowanych w tych badaniach wynosił odpowiednio 27% i 26%, natomiast odsetek żywych urodzeń wyniósł odpowiednio 23% i 24%.

[Redacted text block]

9. Komparatory

Na podstawie opisanych międzynarodowych oraz polskich wytycznych wykazano, iż w celu desensytyzacji przysadki, a w konsekwencji zapobiegnięciu przedwczesnemu nagłemu zwiększeniu się aktywności LH i przedwczesnej owulacji, w ramach technik wspomaganego rozrodu, zaleca się stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH (wytyczne NICE z 2013 r. oraz rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności wg. Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu). Powyższe wnioski z przeglądu zaleceń klinicznych w powiązaniu z brzmieniem wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® (tryptorelina), który jest najczęściej stosowany w celu uzyskania desensytyzacji przysadki, uzasadniają tezę, iż podstawowym komparatorem dla wnioskowanego produktu leczniczego powinien być inny stosowany w polskiej praktyce klinicznej [REDACTED]

[REDACTED] Odrzucono porównanie z innymi preparatami stosowanymi w desensytyzacji przysadki, zawierającymi tę samą substancję czynną co produkt wnioskowany (m.in. Diphereline 0.1 i Diphereline SR). Zarejestrowanym wskazaniem gosereliny jest „zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu do owulacji”, natomiast zarejestrowane wskazania cetorelikstu i ganirelikstu mają odpowiednio następujące brzmienie: „zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu” oraz „zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego (ang. luteinising hormone - LH) u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników (ang. controlled ovarian hyperstimulation - COH) w programach wspomaganego rozrodu”.

Biorąc pod uwagę minimalne wymagania, dotyczące wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji, zawarte w rozporządzeniu 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 oraz fakt, iż zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym (bez desensytyzacji przysadki) nie powinno być stosowane (ze względu na niską szansę sukcesu leczenia) odrzucono porównanie Gonapeptylu Daily do „nieleczenia” jako niezasadne.³

10. Rekomendacje AOTM w zakresie leczenia niepłodności

10.1. Opinia Prezesa AOTM 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” finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia. Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.⁸

W uzasadnieniu do programu wskazano:

„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

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

"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.

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.⁸

Strona | 37

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 roku 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, jako świadczenia gwarantowanego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

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

- wskaźnik ciąży;

- wskaźnik ciąż wielopłodowych;
- wskaźnik urodzeń;
- odsetek zespołów hiperstymulacyjnych.

Strona | 38

Kwalifikacja do zapłodnienia pozaustrojowego

Z Programu będą mogły skorzystać:

1) pary, u których stwierdzono i potwierdzono dokumentacją medyczną, bezwzględną przyczynę niepłodności lub nieskuteczne zgodne z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do Programu, a kobieta w dniu zgłoszenia (pierwszej wizyty u realizatora) do Programu nie ukończyła 40-tego roku życia. Wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego obejmują:

a) czynnik jajowodowy:

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

b) czynnik jajnikowy niepłodności: brak ciąży po co najmniej sześciu cyklach farmakologicznej indukcji jajczkowania,**c) endometrioza:**

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

d) niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (idiopatyczna):

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

e) czynnik męski:

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

Strona | 39

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

Kryteria wykluczenia stanowią:

- 1) brak możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów;
- 2) potencjalne ryzyko braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania: (hormon folikulotropowy - FSH powyżej 15 mU/mL w 2-3 dniu cyklu lub hormonu antimullerowski 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 w ramach programu.

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.

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

Okres realizacji programu: Program realizowany jest od 1 lipca 2013 r. do 30 czerwca 2016 r.

12. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Strona | 41

Tryptorelina pod następującymi nazwami handlowymi: Gonapeptyl®, Decapeptyl® oraz Fertipeptil® została dopuszczona do stosowania u kobiet w około 50 państwach m.in. Wielkiej Brytanii, Francji, Niemczech i Austrii, w krajach Europy kontynentalnej, w tym Europy Wschodniej, Afryki, Bliskiego Wschodu oraz w Azji.

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji odnoszących się do finansowania produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® przeprowadzono niesystematyczny przegląd obejmujący strony internetowe europejskich i światowych agencji oceny technologii medycznych, m.in.:

- *National Institute for Health an Clinical Excellence (NICE)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;

W celu zapewnienia jak najwyższej czułości wyszukiwanie wykonano dla trzech nazw handlowych leku zawierającego octan tryptoreliny: Gonapeptyl Daily®, Decapeptyl® lub Fertipeptil®. Nie odnaleziono rekomendacji dla wniósłowanej interwencji – Gonapeptyl Daily®

we wnioskowanym wskazaniu: „desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hipersymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART)”. Wyszukane rekomendacje odnosiły się głównie do innych wskazań, w których jest stosowana tryptorelina tj.: leczenia zaawansowanego, hormono zależnego raka prostaty (m.in. pozytywne rekomendacje PBAC oraz CADTH z 2006 roku), czy też leczenia objawowej endometriozy. Jedynie na stronie francuskiej rządowej agencji oceny technologii medycznych (HAS), odnaleziono rekomendacje finansowe odnoszące się do stosowania tryptoreliny w celu desensytyzacji przysadki w przebiegu ART. Rekomendacje te dotyczyły leku Decapeptyl, dostępnego w jednej krótkodziałającej dawce do podawania podskórnego oraz 3 dawkach o przedłużonym uwalnianiu. W poniższej tabeli opisano najnowszą rekomendację (HAS 2011), z uwagi na fakt, iż wcześniejsze rekomendacje również dotyczyły przedłużenia finansowania tryptoreliny ze środków publicznych oraz rekomendację HAS z 2001 r.

12.1. Rekomendacje dotyczące finansowania innowacyjnych produktów leczniczych ze środków publicznych - świat

Tabela 3. Zestawienie rekomendacji refundacyjnych dla tryptoreliny – świat.

Autorzy rekomendacji	Data wydania	Zakres rekomendacji	Kluczowe informacje
HAS Francja ⁹	kwiecień 2011	Ponowna weryfikacja zasadności finansowania ze środków publicznych przez płatnika publicznego.	Decapeptyl® (octan tryptoreliny) Rekomendacja pozytywna Wskazanie: w niepłodności kobiet jako terapia złożona w połączeniu z gonadotropinami (hMG, FSH, hCG) stosowanymi w celu indukcji owulacji w przebiegu zapłodnienia in vitro, po którym następuje przeniesienie zarodka Uzasadnienie: Ocenie poddano tylko jedno ze wskazań Decapeptylu i dotyczyło przede wszystkim nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tryptoreliny w raku prostaty. Dla pozostałych wskazań, w tym stosowania tryptoreliny w podaniu podskórnym w przebiegu

HAS, Francja ¹⁰	kwiecień 2001	Ponowna weryfikacja zasadności finansowania ze środków publicznych przez płatnika publicznego.	zapłodnienia in vitro, nie przedstawiono nowych danych dotyczących skuteczności, czy bezpieczeństwa. Dla wszystkich wskazań zarejestrowanych dawek utrzymano dotychczasowy poziom refundacji: 65%.
<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Wskazanie: w niepłodności kobiet jako terapia złożona w połączeniu z gonadotropinami (hMG, FSH, hCG) stosowanymi w celu indukcji owulacji w przebiegu zapłodnienia in vitro, po którym następuje przeniesienie zarodka.</p> <p>Uzasadnienie: W rekomendacji tej przedstawiono opinię Rady Przejrzystości z dnia 25 listopada 1987 r. zgodną z którą stwierdzono, iż stosowanie Decapeptylu u niepłodnych kobiet stanowi prawdziwy postęp w leczeniu niepłodności i umożliwia zwiększenie szansy zajęcia w ciąży w przebiegu ART. Opisano również rekomendację Rady Przejrzystości z dnia 21 stycznia oraz 4 lutego 1998 r., zgodnie z którą Decapeptyl otrzymał pozytywną opinię dla dalszego refundowania we wszystkich zarejestrowanych wówczas wskazaniach i dawkach. Opisywana rekomendacja podtrzymywała to stanowisko i zalecała utrzymanie refundacji (poziom refundacji: 100%).</p>			

Ponadto na stronach NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) odnaleziono wytyczne "Płodność, ocena płodności i leczenie osób z zaburzeniami płodności", opracowane w lutym 2013 roku (dokument *Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems*, numer NICE 156¹¹). 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 mnogiego jajczkowania stosowaną jako jedną z procedur przygotowywanych do zapłodnienia pozaustrojowego.

Wytyczne te w celu desensytyzacji przysadki w przebiegu IVF stymulowanego gonadotropinami zalecają stosowanie zarówno agonistów GnRH (do której to grupy leków zaliczany jest Gonapeptyl Daily®), jak również antagonistów gonadoliberyny. Jednocześnie podkreślają, iż agoniści GnRH powinni być stosowani u kobiet z niskim ryzykiem hiperstymulacji jajników. Rekomendują również ich stosowanie jedynie w protokole długim IVF.

Na stronie internetowej NICE odnaleziono również zapowiedź wydania „Evidence summaries: new medicines” dla tryptoreliny SR, będącego podsumowaniem dowodów naukowych dotyczących nowego wskazania dla tego leku. Dokument ten nie będzie jednakże formalną wytyczną NICE.

12.2. Rekomendacje AOTM – agonistów GnRH

Odnaleziono stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTM dotyczące finansowania implantu podskórnoego Zoladex® (goserelina) w rozrodzie wspomaganym. Odnaleziono również pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz rekomendację Prezesa AOTM z 21 marca 2011 r. dla tryptoreliny w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Tabela 4. Rekomendacja Prezesa i stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące finansowania gosereliny (implant podskórny Zoladex 3,6 mg) w rozrodzie wspomaganym.

Autorzy rekomendacji	Data wydania	Zakres rekomendacji	Kluczowe informacje
Zoladex® (goserelina)			
Prezes AOTM	sierpień 2013		<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Wskazanie:</u> rozród wspomagany</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-surz., we wskazanu: rozród wspomagany, z uwagi na dostępność w Polsce tańszych schematów leczenia, o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej, jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania (wnioskowany lek jest tańszy od komparatora podstawowego należącego do grupy agonistów GnRH – tryptoreliny, przy braku różnic istotnych statystycznie w efektywności klinicznej)</p>
Rada Przejrzystości AOTM	sierpień 2013		<p>Stanowisko negatywne</p> <p><u>Wskazanie:</u> rozród wspomagany.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości uważa, że we wskazanu rozród wspomagany, dostępne są w Polsce tańsze schematy leczenia o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej, akceptowanej przez pacjentki jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania. Zoladex w implantacji podskórny długotrwałe blokuje wydzielanie gonadotropin co wymusza stosowanie większych dawek leków w celu osiągnięcia kontrolowanej stymulacji jajczkowania.</p>

13. Stan finansowania ze środków publicznych Gonapeptyl Daily®

Strona | 45 Aktualnie Gonapeptyl Daily® nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.¹² Uwzględniając fakt, iż ministerialny program zdrowotny "Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016" jest finansowany od lipca 2013 roku oraz zapowiedzi resortu zdrowia dotyczące planu finansowania w najbliższej przyszłości produktów leczniczych stosowanych w celu przygotowania pacjentki do procedury zapłodnienia pozaustrojowego, przeanalizowano regulacje określające zasady pozycjonowania nowych leków w grupach limitowych oraz kategoriach odpłatności.

Zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy, dopuszcza się utworzenie odrębnej grupy limitowej, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.¹³

Prognozowany podział na grupy limitowe uwzględniający dostępne dowody naukowe oraz kryteria ustawowe przedstawiono poniżej.



W odniesieniu do treści przytoczonych wytycznych klinicznych zarówno polskich (SPIN PTG, PTMR) oraz wytycznych NICE wydanych w 2013 r., które zalecają stosowanie agonistów gonadoliberyny w celu uzyskania desensytyzacji przysadki mózgowej, a tym samym przedwczesnemu zwiększeniu się aktywności LH, która prowadziłaby do przedwczesnej owulacji, w przebiegu ART, wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) [redacted]

[redacted]

produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) [REDACTED]
[REDACTED]

Strona | 47

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
 - 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.

Strona | 48 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.

Uwzględniając powyższy algorytm ustawowy sugerowanym poziomem odpłatności jest **odpłatność ryczałtowa**, gdyż zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych średnia ilość leku Gonapeptyl Daily zużywana w cyklu to 21 iniekcji a prognozowana średnia liczba cykli to 3 cykle stymulacji owulacji, co oznacza czas stosowania tryptoreliny dłuższy niż 30 dni. Jednocześnie miesięczny koszt dla pacjentki przy odpłatności 30% limitu finansowania (wyznaczonego na poziomie ceny Gonapeptylu Daily®) **przekraczałby 5%** aktualnego minimalnego wynagrodzenia za pracę (84 zł w 2014 r.). Arkusz kalkulacyjny ze stosowną kalkulacją dołączony zostanie do analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

14. Kierunki przyszłych analiz farmakoekonomicznych

14.1. Analiza kliniczna. Założenia i wstępne wyniki efektywności klinicznej.

W związku z potrzebą pozyskania niepublikowanych w piśmiennictwie danych dotyczących aktualnej praktyki klinicznej w Polsce kancelaria Health Economics Consulting przeprowadziła badanie ankietowe [REDACTED]

[REDACTED] Stosowanie się do ww. zaleceń zarekomendował Minister Zdrowia (rozdział IV rządowego *Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016*).

W oparciu o wyniki przeprowadzonego przez Health Economics Consulting badania ankietowego określono aktualną praktykę postępowania w desensytyzacji przysadki mózgowej w ramach ART. [REDACTED]

14.2. Analiza ekonomiczna – założenia.

Z uwagi na planowaną realizację programu zdrowotnego Ministra Zdrowia pt: *Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016*, niezbędnym jest również refundowanie ze środków publicznych technologii lekowych o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, które są stosowane w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego. Produkt leczniczy Gonapeptyl Daily® jest jedną z technologii lekowych, które są wykorzystywane w procedurach pomocniczych (desensytyzacji przysadki w celu zapobiegnięcia nagłemu przedwczesnemu wzrostowi aktywności LH, co skutkowałoby przed wczesną owulacją) poprzedzających zapłodnienie pozaustrojowe.

Brak wiarygodnych danych literaturowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia noworodków poczętych dzięki ART oraz niska wiarygodność szacowania uzyskanych dodatkowych QALY u noworodków w perspektywie ich życia, stanowią przesłankę do zastosowania analizy szacującej koszt uzyskania dodatkowego roku (LYG) życia zgodnie z art. 12, pkt 13 ustawy o refundacji (w przypadku wykazania w analizie klinicznej wyższej skuteczności względem komparatora).¹³ Jednocześnie, w przypadku wyników analizy klinicznej, wskazujących na brak różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi, zgodnie z przepisami rozporządzenia oraz zgodnie z Wytocznymi AOTM, należy przeprowadzić

Analiza ekonomiczna będzie miała na celu określenie zasadności ekonomicznej refundowania produktu leczniczego Gonapeptyl Daily® we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę brak refundowanego leku w tym wskazaniu oraz wytyczne polskie i zagraniczne (NICE 2013), jak również zarejestrowane wskazania, stwierdzono, iż w zakresie analizy

ekonomicznej należy porównać efektywność kosztową wnioskowanej technologii (Gonapeptyl Daily®) względem [REDACTED]

Strona | 50

14.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – założenia

W zakresie analizy wpływu na system ochrony zdrowia należy przygotować analizę ukierunkowaną w szczególności na populację określoną w programie leczenia niepłodności wdrożonym przez Ministra Zdrowia. Wskazane jest przygotowanie analizy w horyzoncie zgodnym z długością trwania decyzji refundacyjnej tj. 2 lata. Główną populację chorych powinny stanowić pary wskazane w programie, których liczbę Ministerstwo Zdrowia oszacowało na 15 tys. par w ciągu 3 lat (średnio 5 tys. par rocznie).

W analizie wrażliwości należy oszacować również scenariusz maksymalny uwzględniający grupę pacjentek spoza programu ministerialnego, u których prowadzona będzie desensytyzacja przysadki mózgowej przed hiperstymulacją gonadotropinami (m.in. kobiety > 40 r.ż.; kobiety, u których trzeci cykl zapłodnienia pozaustrojowego zakończył się niepowodzeniem). Liczba pacjentek spoza programu została oszacowana na podstawie danych uzyskanych w ramach badania ankietowego na około 10% liczby pacjentek objętych programem.

W analizie zostaną wykazane dodatkowe, inkrementalne koszty wynikające z rozpoczęcia finansowana ze środków publicznych kilku agonistów GnRH [REDACTED] w związku z czym konieczne będzie przygotowanie analizy racjonalizacyjnej, której celem jest redukcja wydatków płatnika publicznego poprzez wskazanie alternatywnych rozwiązań z zakresu refundacji, których wdrożenie przyniesie oszczędności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Problem decyzyjny wg schematu PICO

Strona | 51

Na podstawie omówionych w niniejszym opracowaniu zagadnień określono cel raportu oceny technologii medycznej, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) u pacjentek poddawanych desensytyzacji przysadki mózgowej 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-Fallopian 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 5. Schemat PICO dla Gonapeptyl Daily® (tryptorelina).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjentki poddawane desensytyzacji przysadki mózgowej zapobiegającej przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH), u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART).
Interwencja (I)	Gonapeptyl Daily® (tryptorelina) w dawce: 0,1 mg/1 ml,
Komparator (C)	████████████████████
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek klinicznie potwierdzonych ciąży; • odsetek trwających ciąży; • odsetek żywych urodzeń. Ocena bezpieczeństwa: m.in. działania niepożądane.

16. Podsumowanie i wnioski

Strona | 52

Mając na uwadze przedstawione w niniejszym opracowaniu założenia, oparte o obowiązujące wytyczne oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce wydaje się, iż udostępnienie pacjentkom możliwości korzystania z desensytyzacji przysadki mózgowej, krótkodziałającą tryptoreliną 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

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. Wnioskowana technologia medyczna – Gonapeptyl Daily® należy do grupy leków, będących agonistami GnRH i jest stosowana, zgodnie ze swoim zarejestrowanym wskazaniem: w desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobieganiu przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART).

Na podstawie odnalezionych w wyniku niesystematycznego wyszukiwania doniesień naukowych i zaleceń klinicznych stwierdzono, iż u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu zapobieżenia przedwczesnej owulacji stosuje się agonistę GnRH (zgodnie z wytycznymi NICE 2013 – zaleca się ich stosowanie przede wszystkim w długim protokole IVF), oraz antagonistów GnRH (stosowanym w protokole krótkim

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe konsekwencje kliniczne i ekonomiczne zostaną zaprezentowane w poszczególnych składowych raportu oceny technologii medycznej zgodnie z rozporządzeniu 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.

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

- ¹ Bączkowski T., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych, Przewodnik Lekarza 1/2012
- ² 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
- ³ <http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf>
- ⁴ http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=ferehm45h4ham4fpisliktj5/OHSS-LONG_GUIDELINES.pdf
- ⁵ Janssens RM, Lambalk CB, Vermeyden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Hum Reprod. 2000; 15: 2333-40.
- ⁶ European and Israeli Study Group. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. Fertil Steril. 2002; 78: 520-8.
- ⁷ European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod. 2001; 16: 644-51.
- ⁸ http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Opinie-sam_pr_zdr/2013/OP-001-2013.pdf
- ⁹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/decapetyl_-_ct-9628.pdf
- ¹⁰ <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010084.pdf>
- ¹¹ <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>
- ¹² 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.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?nr=q491&ms=383&ml=p1&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32235>
- ¹³ 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).
- ¹⁴ 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.