



IGNORANTIA NOCET

Rekovellet[®] (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 16.03.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|------------|---|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji; ⊗ Opis aktualnej praktyki klinicznej; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis wyboru komparatora; ⊗ Niezapokojone potrzeby chorych; ⊗ Efekty zdrowotne; ⊗ Rodzaj i jakość dowodów. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji. |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:




Raport wykonano na zlecenie firmy Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

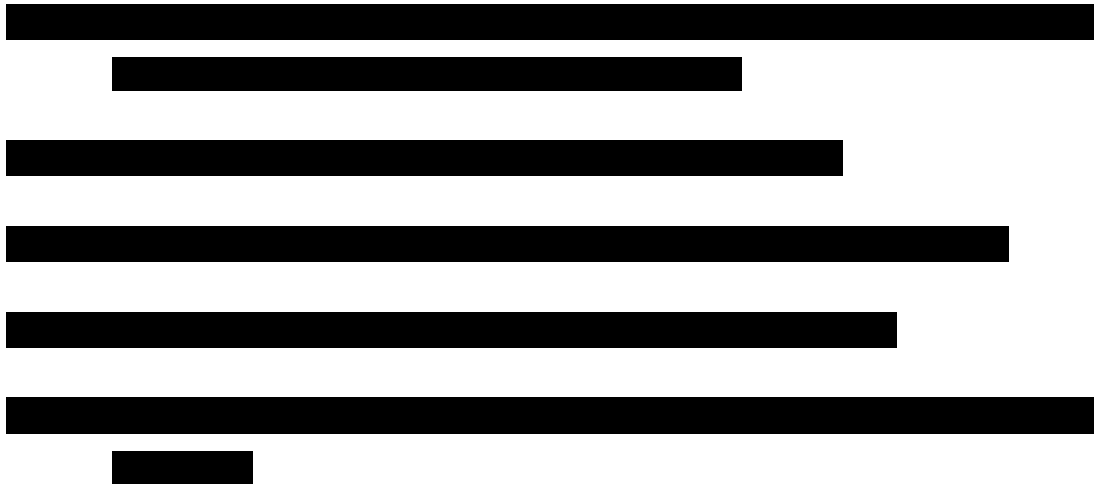
Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Indeks skrótów | 6 |
| Streszczenie | 8 |
| 1. Cel analizy..... | 18 |
| 2. Metodyka..... | 18 |
| 3. Problem zdrowotny – kontrolowana stymulacja jajników | 19 |
| 3.1. Populacja docelowa | 19 |
| 3.2. Definicja i klasyfikacja | 19 |
| 3.3. Etiologia i patogenezę | 20 |
| 3.4. Rozpoznanie | 22 |
| 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie | 25 |
| 3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą | 32 |
| 3.7. Aktualne postępowanie medyczne | 37 |
| 3.7.1. Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne..... | 39 |
| 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce | 45 |
| 4. Interwencja – folitropina delta | 46 |
| 4.1. Zarejestrowane wskazania | 46 |
| 4.2. Działanie leku..... | 46 |
| 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania | 47 |
| 4.4. Przeciwwskazania..... | 50 |
| 4.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania..... | 50 |

| | | |
|--------|--|-----------|
| 4.6. | Monitorowanie stosowania technologii | 54 |
| 4.7. | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce..... | 55 |
| 4.8. | Umieszczenie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym | 56 |
| 4.9. | Rekomendacje finansowe | 56 |
| 4.9.1. | Rekomendacje zagranicznych organizacji..... | 56 |
| 4.9.2. | Rekomendacje AOTMiT | 58 |
| 5. | Komparatory | 64 |
| 5.1. | Przedstawienie technologii opcjonalnych i uzasadnienie wyboru komparatora... | 64 |
| 5.2. | Opis komparatorów | 67 |
| 6. | Niezaspokojone potrzeby chorych..... | 73 |
| 7. | Efekty zdrowotne..... | 74 |
| 8. | Rodzaj i jakość dowodów | 76 |
| 9. | Kierunki analiz | 77 |
| 9.1. | Analiza kliniczna..... | 77 |
| 9.2. | Analiza ekonomiczna | 81 |
| 9.3. | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 82 |
| 10. | Załączniki | 84 |
| 10.1. | Wyniki badania ankietowego..... | 84 |



| | |
|---|------------|
| 10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> | 119 |
| 11. Spis tabel | 120 |
| 12. Bibliografia | 121 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|--|
| ADRReports | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków |
| AFC | ang. <i>Antral Follicle Count</i> – liczba pęcherzyków antralnych |
| AMH | ang. <i>Anti-Müllerian hormone</i> – hormon antymüllerowski |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| ART | ang. <i>Assisted Reproductive Technologies</i> – techniki rozrodu wspomaganego |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| AWMSG | ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych |
| BMI | ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała |
| CADTH | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| COS | ang. <i>controlled ovarian stimulation</i> – kontrolowana stymulacja jajników |
| CRD | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków |
| ESHRE | ang. <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| FSH | ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy, folitropina |
| GnRH | ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – hormon uwalniający gonadotropinę |
| HAS | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych |
| hCG | ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> – gonadotropina komórkowa |
| HIV | ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności |
| HSG | histerosalpingografia |
| HTA | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych |
| ICD-10 | ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| ICSI | ang. <i>intracytoplasmic sperm injection</i> – docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika |
| ICUR | ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności |
| IVF | ang. <i>in vitro fertilization</i> – zapłodnienie pozaustrojowe |
| j.m. | jednostka międzynarodowa |
| LH | ang. <i>luteinizing hormone</i> – hormon luteinizujący |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |

| Skrót | Rozwinięcie |
|-----------|--|
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |
| OHSS | ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i> – zespół nadmiernej stymulacji jajników |
| PBAC | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PTG | Polskie Towarzystwo Ginekologiczne |
| PTMiR | Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii |
| QALY | ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością |
| SAPTG | Sekcja Andrologii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego |
| SMC | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków |
| SPiNPTG | Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego |
| URPLWMiPB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| USG | badanie ultrasonograficzne |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia |
| WHO UMC | ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków |

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Rekovel® (folitropina delta) stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego:

- ⊗ przedstawiono opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊗ dokonano wyboru populacji docelowej;
 - ⊗ określono praktykę leczenia chorych z populacji docelowej na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych;
 - ⊗ opisano analizowaną interwencję i jej umiejscowienie w schemacie terapeutycznym;
 - ⊗ przedstawiono polskie i zagraniczne rekomendacje finansowe;
 - ⊗ na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym, przedstawiono polską praktykę kliniczną w leczeniu chorych z populacji docelowej;
 - ⊗ na podstawie analizy wytycznych klinicznych i opinii ekspertów klinicznych dokonano wyboru komparatorów dla wnioskowanej interwencji i omówiono niezaspokojone potrzeby chorych w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych;
-

- ⊗ przedstawiono opis komparatorów z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

W następstwie tego, zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Wskazano także kierunki dla analizy ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia.

Populacja docelowa

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Rekovel® (folitropina delta), jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmuje dorosłe kobiety poddane kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Problem zdrowotny

Niepłodność, zgodnie definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), uznawana jest za chorobę układu rozrodczego i jest określana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez zastosowania w tym czasie środków antykoncepcyjnych. Problem niepłodności dotyka coraz większą liczbę par w wieku rozrodczym (według WHO około 60-80 mln par na świecie).

Przyczyny niepłodności mogą dotyczyć jednego lub obojga partnerów. W około 35-40% przypadków odpowiada za nią czynnik żeński (np. patologie związane z jajowodami), a w 35% męski (zaburzenia koncentracji, ruchliwości i budowy plemników). U około 20% par czynnik żeński i męski współistnieją ze sobą. W przypadku około 10-20% niepłodnych par stwierdzana jest niepłodność o nieznanym pochodzeniu. Czynnikiem o najsilniejszym wpływie na potencjał rozrodczy jest wiek kobiety. Płodność kobiety ulega wyraźnemu obniżeniu po ukończeniu 35. roku życia.

Szczegółowe obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej zostały zaprezentowane w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część niniejszego raportu.

Rodzicielstwo jest istotnym elementem roli społecznej. U par starających się o dziecko obserwuje się wiele problemów na tle emocjonalnym i egzystencjalnym, zaburzenia w relacjach partnerskich, niepokój, frustrację, poczucie winy, stany depresyjne. Znacznie częściej odnotowuje się u takich par również zaburzenia nerwicowe i zaburzenia somatyczne, które prowadzą do ograniczenia jakości życia.

Aktualne postępowanie medyczne

Podstawowym elementem leczenia niepłodności jest dążenie do określenia jej przyczyny przy pomocy dostępnych metod diagnostycznych. W przypadkach, w których standardowe leczenie jest nieskuteczne, lub też leczenie to nie rokuje nadziei na uzyskanie ciąży, zasadne jest, przy obopólnej zgodzie partnerów, zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Techniki wspomaganego rozrodu to grupa różnorodnych metod terapeutycznych mających na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu. Jednym z ich podstawowych elementów jest kontrolowana stymulacja jajczkowania.

Ludzki FSH jest wydzielany przez przedni płat przysadki mózgowej i u kobiet pobudza on rozwój pęcherzyków przez działanie na receptory w jajnikach. Podawane w trakcie kontrolowanej stymulacji egzogenne gonadotropiny znoszą naturalne mechanizmy selekcji i prowadzą do jednoczesowego wzrostu wielu pęcherzyków antralnych. Leczenie to zmniejsza częstość występowania cykli bezowulacyjnych i daje wyraźnie wyższy odsetek ciąż.

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych w kontrolowanej stymulacji jajników w celu wyzwolenia rozwoju mnogich pęcherzyków zalecane jest zastosowanie gonadotropin uzyskanych metodą rekombinacji genetycznej lub otrzymywanych z moczu kobiet po menopauzie. Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazują na jednoznaczną przewagę konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi. Podczas wyboru preparatu należy mieć na uwadze indywidualną sytuację kliniczną, wygodę stosowania i koszty leczenia.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Interwencja

Substancją czynną produktu leczniczego Rekovelletm jest folitropina delta – rekombinowany ludzki FSH. Ponieważ folitropina delta produkowana jest w ludzkiej linii komórkowej PER.C6, jej profil glikozylacji różni się od profilu glikozylacji folitropiny alfa i folitropiny beta. Po podaniu równych pod względem liczby jednostek międzynarodowych dawek dobowych produktu leczniczego Rekovelletm i folitropiny alfa, silniejszą reakcję jajników (tzn. stężenie estradiolu i inhibiny B oraz objętość pęcherzyków) stwierdzono u chorych po podaniu produktu leczniczego Rekovelletm. W związku z powyższym produkt leczniczy Rekovelletm dawkowany jest w mikrogramach a nie w jednostkach międzynarodowych jak inne gonadotropiny.

W porównaniu do innych preparatów gonadotropin, dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm jest ustalane indywidualnie dla każdej chorej. W pierwszym cyklu leczenia, indywidualna dawka dobową będzie określana na podstawie stężenia AMH w surowicy krwi chorych i masy ciała chorych. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobową wynosi 12 mikrogramów niezależnie od masy ciała. Dla chorych z AMH ≥15 pmol/l dawka dobową zmniejsza się od 0,19 µg/kg masy ciała do 0,10 µg/kg masy ciała w miarę zwiększającego się stężenia AMH. Dobór indywidualnego dawkowania ma na celu uzyskanie reakcji jajników o korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności, tj. uzyskanie odpowiedniej liczby pobranych oocytów i zmniejszenie liczby interwencji zapobiegających zespołowi hiperstymulacji jajników.

Komparatory

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. Obecnie w

analizowanym wskazaniu finansowane w Polsce w ramach grupy limitowej *Hormony płciowe* – *gonadotropiny*, są następujące czynniki: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, menotropina, urofolitropina.

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Niezaspokojone potrzeby chorych

Zjawisko niepłodności nasila się od kilkudziesięciu lat. Jest to najprawdopodobniej konsekwencja zmian współczesnego świata. Niepłodność wywiera silnie negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny, stan emocjonalny pary, jej funkcjonowanie społeczne i zawodowe.

Odpowiedź jajników na stymulację egzogennymi gonadotropinami w czasie zapłodnienia pozaustrojowego determinuje wskaźnik żywych urodzeń i częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Heterogeniczność odpowiedzi jajników na tą samą dawkę gonadotropin, ograniczona możliwość wykorzystania danych z wywiadu w przewidywaniu odpowiedzi jajników i ich niespójna interpretacja kliniczna oraz brak zwalidowanych algorytmów dawkowania, ograniczają skuteczną i bezpieczną stymulację. Nieprawidłowa odpowiedź na stymulację może skutkować m.in. uzyskaniem niedojrzałych komórek czy rozwojem zespołu nadmiernej stymulacji jajników. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nieodpowiedniej odpowiedzi na stymulację wytyczne kliniczne zalecają dobór początkowej dawki gonadotropin indywidualnie do chorej, uwzględniając czynniki rokownicze.

W związku z powyższym omawianej populacji chorych istnieje potrzeba zindywidualizowania sposobu doboru początkowej dawki gonadotropin na podstawie czynników rokowniczych i markerów rezerwy jajnikowej.

Substancja aktywna w produkcie leczniczym Rekovelletm tj. folitropina delta jest ludzkim rekombinowanym hormonem folikulotropowym. Folitropina delta ma inny profil glikolizacji niż inne rekombinowane preparaty i podawana w równych dawkach indukuje wyższą odpowiedź jajników. Z tej przyczyny i biorąc pod uwagę potrzebę poprawy możliwości przewidywania odpowiedzi jajników, opracowany schemat dawkowania dla folitropiny delta, dostosowany jest do poszczególnych chorych. Zindywidualizowane dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm pozwala na wdrożenie spersonalizowanej opieki nad chorą, utrzymanie skuteczności leczenia i zwiększenie profilu bezpieczeństwa.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano, że w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta w analizowanym wskazaniu zasadnym wydaje się rozpatrywanie następujących punktów końcowych:

- ⊗ liczba uzyskanych oocytów;
- ⊗ częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację (nadmierna lub niewystarczająca odpowiedź);
- ⊗ czas trwania stymulacji i całkowita dawka zastosowanej gonadotropiny;
- ⊗ jakość zarodków;
- ⊗ wskaźnik implantacji;
- ⊗ wskaźnik ciąży (ciąże trwające, ciąży kliniczne);
- ⊗ odsetek zapłodnień;
- ⊗ poród żywego dziecka;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (z uwzględnieniem częstości występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników i stosowania interwencji zapobiegających jego rozwojowi, częstości powstawania przeciwciał oraz częstości występowania ciąży mnogiej).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo

ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka). Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości tj. przeglądy systematyczne badań randomizowanych oraz badania eksperymentalne (randomizowane), których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Kierunki analiz

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania folitropiny delta względem wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej. W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji istnieją dwa badania spełniające kryteria włączenia: badanie *ESTHER-1* (publikacja *Nyboe Andersen 2017*) i *ESTHER-2* (abstrakt konferencyjny *Buur Rasmussen 2016*). Badanie *ESTHER-1* jest to badanie III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem

oceniającego, prowadzone z udziałem 1 326 dorosłych kobiet poddanych kontrolowanej stymulacji jajników. Badanie to umożliwi bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta podawanej w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania względem folitropiny alfa w populacji chorych analizowanej w niniejszym raporcie. Badanie *ESTHER-2* to badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny immunogenności folitropiny delta i folitropiny alfa na podstawie obecności przeciwciał anty-FSH (pierwszorzędowy punkt końcowy). Udział w badaniu *ESTHER-2* oferowano kobietom, u których nie osiągnięto trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rekovelletm (folitropina delta) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rekovelletm (folitropina delta) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rekovelletm w przedstawionym wskazaniu.

Podsumowanie

Rodzicielstwo to ważny element roli społecznej, czynnik rozwoju i sposób samorealizacji.

Heterogeniczność odpowiedzi jajników na tą samą dawkę gonadotropin, ograniczona możliwość wykorzystania danych z wywiadu w przewidywaniu odpowiedzi jajników i ich niespójna interpretacja kliniczna oraz brak zwalidowanych algorytmów dawkowania, ograniczają skuteczną i bezpieczną stymulację jajników, a nieprawidłowa odpowiedź na stymulację może skutkować m.in. uzyskaniem niedojrzałych komórek czy rozwojem zespołu hiperstymulacji.

Produkt leczniczy Rekovelletm, to pierwszy rekombinowany hormon folikulotropowy, produkowany w ludzkiej linii komórkowej. W przeciwieństwie do innych gonadotropin, schemat dawkowania folitropiny delta jest zindywidualizowany i ustalany jest na podstawie stężenia hormonu antymüllerowskiego (marker rezerwy jajnikowej) oraz masy ciała kobiety, gdyż ta

wpływa na ekspozycję na lek (stężenie folitropiny delta w krążeniu jest odwrotnie proporcjonalne do masy ciała). Indywidualny dobór dawkowania ma na celu utrzymanie wskaźnika trwającej ciąży na takim poziomie jak w przypadku innych gonadotropin przy jednoczesnej redukcji ryzyka wystąpienia nieprawidłowej odpowiedzi jajników (niewystarczającej i nadmiernej) i zmniejszeniu częstości stosowania interwencji zapobiegających zespołowi hiperstymulacji jajników.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [2], rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Rekovellet[®] (folitropina delta) stosowanego w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz HTA.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [29] analiza problemu decyzyjnego powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ oceniana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe względem, których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytocznych AOTMiT*.

3. Problem zdrowotny – kontrolowana stymulacja jajników

3.1. Populacja docelowa

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Rekovellet[®] (folitropina delta), jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* (ChPL) i obejmuje dorosłe kobiety poddane kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków [11].

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (niepłodność), ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Definicja niepłodności może się różnić w różnych częściach świata, ale w Europie stosowana jest definicja zaproponowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), zgodnie, z którą niepłodność jest chorobą układu rozrodczego określaną jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez zastosowania w tym czasie środków antykoncepcyjnych [14, 36].

Niemożliwość posiadania potomstwa narusza zasadę zdrowia fizycznego i psychicznego (według WHO), dlatego też niepłodność małżeńska traktowana jest jako choroba [32]. Ze względu na duży zasięg społeczny omawianego problemu zdrowotnego niepłodność została uznana przez WHO za chorobę społeczną [35].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) niepłodność określana jest następującymi kodami:

- ⊗ N46: niepłodność męska;
- ⊗ N96.2: względna niepłodność;
- ⊗ N97: niepłodność kobieca;
- ⊗ N97.0: niepłodność kobieca związana z brakiem jajczkowania;
- ⊗ N97.1: niepłodność kobieca pochodzenia jajowodowego;
- ⊗ N97.2: niepłodność kobieca pochodzenia macicznego;
- ⊗ N97.3: niepłodność kobieca pochodzenia szyjkowego;
- ⊗ N97.4: niepłodność kobieca związana z czynnikami męskimi;
- ⊗ N97.8: niepłodność kobieca innego pochodzenia;
- ⊗ N97.9: niepłodność kobieca, nieokreślona [24].

Ze względu na czas wystąpienia niepłodności według WHO, wyróżnia się niepłodność pierwotną oraz niepłodność wtórną. Niepłodność wtórna jest stwierdzana u pary, która wcześniej poczęła już dziecko i definiowana jest, jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu, po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem. Niepłodność pierwotna rozpoznawana jest u osób, które nigdy nie poczęły dziecka i jest definiowana, jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (brak możliwości zajścia w ciążę lub niezdolność do donoszenia ciąży zakończeń żywym urodzeniem) [34].

Pod względem klinicznym można wyróżnić:

- ⊗ niepłodność bezwzględną – występuje u 7 do 15% przypadków i jest bezpośrednim wskazaniem do zastosowania technik rozrodu wspomaganego;
- ⊗ ograniczenie sprawności rozrodczej – dotyczy pozostałych przypadków i może mieć różny stopień nasilenia. Przy ograniczeniu sprawności rozrodczej możliwe jest zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub chirurgicznego, a po ich niepowodzeniu także techniki rozrodu wspomaganego [25].

3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyny niepłodności mogą dotyczyć jednego lub obojga partnerów. W około 35-40% przypadków odpowiada za nią czynnik żeński, a w 35% męski. U około 20% par czynnik żeński

i męski współistnieją ze sobą. W przypadku około 10-20% niepełnych par stwierdzana jest niepełność o nieznanym pochodzeniu [18, 19].

Głównymi znanymi przyczynami niepełności kobiecej są:

- ⊗ nieprawidłowości związane z owulacją (30-40% chorych);
- ⊗ patologie związane z jajowodami (niedrożność, upośledzona funkcja, zrosty okołojajowodowe – dotyczy 30-40% chorych);
- ⊗ patologie związane z macicą (mięśniaki, polipy, wady budowy, zrosty – dotyczy 5-10% chorych) [19, 28].

Do wystąpienia niepełności żeńskiej prowadzić mogą także: endometrioza, nosicielstwo chorób zakaźnych, późny wiek decydowania się na rodzicielstwo, przyczyny jatrogenne (pooperacyjne, po leczeniu onkologicznym) [28].

Czynnikiem o najsilniejszym wpływie na potencjał rozrodczy jest wiek kobiety. Zmiany społeczne, czynniki socjoekonomiczne przyczyniają się do przesunięcia wieku kobiet i mężczyzn planujących pierwsze dziecko i wiążą się z ryzykiem narastania problemu niepełności. W populacji kobiet poniżej 30. roku życia ryzyko niepełności nie przekracza 10%. Płodność kobiety ulega wyraźnemu obniżeniu po ukończeniu 35. roku życia [4]. Powyżej 40 r.ż. prawdopodobieństwo urodzenia dziecka spada zaś do około 5% na cykl [28]. W organizmie kobiety w miarę upływu lat stopniowo spada ilość pęcherzyków komórek jajowych, a te, które zostają, starzeją się, zwiększa się odsetek aneuploidii (zaburzeń liczby chromosomów), co skutkuje zmniejszeniem szansy na zapłodnienie i wzrostem ryzyka utraty ciąży [23].

Do męskich przyczyn niepełności należą nieprawidłowości wynikające z zaburzeń hormonalnych lub czynników jatrogennych (po leczeniu onkologicznym, po przebytych chorobach), przejawiające się w:

- ⊗ zaburzeniu koncentracji, ruchliwości i budowy plemników,
- ⊗ braku plemników w nasieniu,
- ⊗ zaburzeniu we współżyciu płciowym i ejakulacji [28].

Zaburzenia prokreacji u człowieka mogą mieć u niektórych chorych podłoże genetyczne. Rozwój cywilizacji zwiększa narażenie na czynniki modyfikujące materiał genetyczny. U kobiet tło genetyczne należy podejrzewać wtedy, gdy występują: wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy, pierwotny brak miesiączki uwarunkowany brakiem czynności jajników,

przedwczesne wygaśnięcie czynności jajnika, zaburzenia rozwoju narządów płciowych, nieprawidłowy rozwój trzeciorzędowych cech płciowych i wrodzone zmiany morfologiczne budowy ciała. Zaburzenia genetyczne mogą powodować niepłodność u mężczyzn przez wpływ na wytwarzanie lub transport plemników. Trzy najczęściej występujące czynniki genetyczne, mające związek z męską niepłodnością, to mutacje genu mukowiscydozy powiązane z wrodzonym brakiem nasieniowodu, nieprawidłowości chromosomowe powodujące osłabienie czynności jąder i mikrodelecje chromosomu Y związane z izolowanymi nieprawidłowościami spermatogenezy [41].

Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia jest definiowana jako niemożność zajścia w ciążę w przypadku, gdy rutynowe badania nie wskazały na jej przyczynę. Nie ma żadnych powszechnie uznanych metod, które precyzowałyby przyczynę niepłodności i wносиły informacje, jak należy leczyć niepłodność w tej grupie [41].

3.4. Rozpoznanie

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) i Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMiR), brak ciąży, przez co najmniej 12 miesięcy, mimo niezabezpieczonych stosunków płciowych jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki niepłodności [41].

Krótszy czas oczekiwania na rozpoczęcie diagnostyki, a nawet leczenia, należy rozważyć w przypadku, gdy:

- ⊕ wiek kobiety przekracza 35 r.ż.;
- ⊕ wywiad wskazuje na zaburzenia rytmu krwawień o charakterze *oligo-/amenorrhea*;
- ⊕ wywiad lub badanie wskazuje na patologię macicy, jajowodów lub endometriozę;
- ⊕ wykonane poprzednio badania wskazują na istniejący poważny czynnik męski [41].

Celem diagnostyki jest ustalenie przyczyn niemożności zajścia w ciążę, ustalenie rokowania dotyczącego możliwości ciąży samoistnej i ustalenie planu postępowania terapeutycznego. Diagnostyka niepłodności powinna zawsze dotyczyć równocześnie obojga partnerów [41].

W postępowaniu diagnostycznym należy dokonać:

- ⊗ analizy elementów, które wpływają na skuteczność rozrodu (wiek partnerki, uprzednia płodność, okres starań o dziecko, intensywność pożycia seksualnego, choroby współistniejące, nawyki żywieniowe i używki);
- ⊗ oceny zdolności do rozrodu poszczególnych partnerów (skuteczność w zakresie wytwarzania prawidłowych komórek rozrodczych żeńskich i męskich);
- ⊗ oceny potencjału rozrodczego danej pary (prawdopodobieństwo zaistnienia ciąży w przeliczeniu na cykl miesięczny kobiety) [41].

Metody diagnostyczne w rozpoznawaniu niepłodności kobiecej:

- ⊗ **wywiad** – jest bardzo pomocny w ustaleniu przyczyn i nadaje kierunek postępowaniu diagnostycznemu. Dane z wywiadu, takie jak: wiek chorej, czas trwania związku, przyczyna niepłodności, przebyte zapalenia przydatków, przebyte zabiegi operacyjne w jamie brzusznej pozwalają ustalić szansę na samoistną ciążę lub od razu skierować na leczenie;
- ⊗ **badanie przedmiotowe** np. ocena masy ciała, objawy niedoczynności tarczycy, objawy hiperandrogenizmu, wielkość i położenie macicy, obecność guzów, zgrubień w okolicach przydatków, zatoki Douglasa (odbytniczo-maciczej);
- ⊗ **diagnostyka czynności jajnika**. Spośród wszystkich badań hormonalnych tylko oznaczenie progesteronu w środkowej fazie lutealnej pozwala określić czy cykl jest owulacyjny. Inne badania, takie jak: metody wykrywania szczytu LH (ang. *luteinizing hormone* – hormon luteinizujący), badanie śluzu szyjkowego, pomiary podstawowej temperatury wykazują małą czułość i swoistość w określeniu, czy cykl jest owulacyjny;
- ⊗ **ultrasonografia jajnika** – służy do oceny struktury jajnika, liczby pęcherzyków antralnych (o wymiarach 2-6 mm) i wzrostu pęcherzyka u pacjentek z zaburzeniami owulacji albo kwalifikowanych do leczenia metodami rozrodu wspomaganego medycznie;
- ⊗ **badania endoskopowe**. Badaniami o ustalonym znaczeniu w diagnostyce stanu anatomicznego narządu rodowego u kobiety są ultrasonografia, histerosalpingografia (HSG), laparoscopia i histeroscopia. HSG pozwala rozpoznać, czy jajowody są drożne, lub podejrzewać, że występują zrosty okołojajowodowe. HSG informuje o kształcie jamy macicy i czy występują w niej zmiany, np. przegroda, mięśniaki. W przypadku nieprawidłowego wyniku przy podejrzeniu zmian jajowodowych metodą z wyboru do weryfikacji jest laparoscopia z podaniem błękitu metylenowego, a przy podejrzeniu

zmian wewnątrzmacicznych – histeroskopia. Laparoscopia powinna być wykonywana u chorych z nieprawidłowym wynikiem histerosalpingografii albo badania klinicznego. Rutynowe wykonywanie histeroskopii u wszystkich niepiłodnych pacjentek nie ma uzasadnienia [41].

Standardowa ocena płodności mężczyzny obejmuje:

- ⊗ **wywiad** dotyczący niepłodności. Powinien być ukierunkowany na zidentyfikowanie czynników ryzyka i zachowań, które mogłyby znacząco wpływać na płodność mężczyzny: czas trwania związku i częstotliwości stosunków płciowych, całkowity okres niepłodności i wcześniejszej płodności mężczyzny, przebyte choroby wieku dziecięcego i choroby przebyte i obecne, w tym ogólnoustrojowe (np. cukrzyca), przebyte operacje oraz stosowane terapie, przebyte choroby przenoszone drogą płciową, ekspozycja gonad na czynniki toksyczne, w tym ciepło. Udokumentowana uprzednia płodność w wywiadzie nie zwalnia z obowiązku badania nasienia, ponieważ nie można wykluczyć nabytych nowych lub wtórnych czynników niepłodności;
- ⊗ **dwie analizy nasienia** przeprowadzone w odstępie miesiąca. Podstawowym testem diagnostycznym w określeniu płodności mężczyzny jest standardowa ocena nasienia. Ma ona na celu określenie aktualnego stanu płodności oraz identyfikację problemów seminologicznych, jeśli występują. Nasienie uznane w badaniu za prawidłowe, tylko w wyjątkowych przypadkach nie ma potencjału rozrodczego. Badanie nasienia musi być wykonane w każdym przypadku, gdy parze nie udaje się uzyskać ciąży w ciągu roku pożycia. Powinno być przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO. Aktualnie obowiązujące minimalne wartości spermogramu, uznane za prawidłowe to liczba plemników: ≥ 20 mln/ml nasienia, ruchliwości: $\geq 25\%$ plemników o zdolności do szybkiego ruchu postępowego lub 50% o zdolności do szybkiego i wolnego ruchu postępowego. W zakresie oceny morfologicznej prawidłowe nasienie charakteryzuje, co najmniej 50% prawidłowych plemników;
- ⊗ **badanie przedmiotowe**. W jego trakcie szczególną uwagę powinno się zwrócić na charakterystykę drugorzędowych cech męskich, łącznie z budową ciała, rozmieszczeniem owłosienia i rozwojem sutków oraz oceną narządów płciowych, uwzględniając: badanie prącia z opisem lokalizacji cewki moczowej badanie palpacyjne jąder z pomiarem ich wielkości obecność i konsystencję nasieniowodów i najądrzy obecność żyłaków powrózka nasiennego. Każda nieprawidłowość

stwierdzona w badaniu przedmiotowym wymaga konsultacji z lekarzem specjalistą w dziedzinie rozrodu lub urologiem [41].

Ponadstandardowe procedury i testy stosowane w diagnostyce męskiej niepłodności obejmują ocenę endokrynologiczną, poejakulacyjne badanie moczu, ultrasonografię przezodbytniczą i ultrasonografię moszny [41].

3.5. **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Zgodnie z definicją niepłodności jej objawem jest brak zdolności do poczęcia dziecka lub niezdolność do donoszenia przez kobietę ciąży zakończonej żywym urodzeniem [36].

Dodatkowe objawy kliniczne zależne są od podstawowej przyczyny niepłodności np. endometrioza jest związana z objawami bólowymi o charakterze bólu występującego okresowo lub przechodzącego w ból ciągły, bolesnymi miesiączkami, bolesnym współżyciem oraz bolesnym oddawaniem moczu czy stolca [3].

Rokowanie

Według wytycznych NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii), które zmniejszają szanse na zajście w ciążę są:

- ⊗ palenie tytoniu;
- ⊗ nadmierne spożycie alkoholu;
- ⊗ napoje zawierające kofeinę (kawa, herbata, cola);
- ⊗ otyłość (wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m² zmniejsza szanse na zajście w ciążę);
- ⊗ niska masa ciała (wskaźnik masy ciała < 19 kg/m² zmniejsza szanse na zajście w ciążę);
- ⊗ ciasna bielizna u mężczyzn (ze względu na podwyższoną temperaturę moszny);
- ⊗ rodzaj wykonywanej pracy [38].

W procedurach rozrodu wspomaganego czynnikami o największym znaczeniu rokowniczym są: wiek matki, rezerwa jajnikowa, przeszłość reprodukcyjna, wcześniejsze niepowodzenia w

zapłodnieniu pozaustrojowym, endometrioza i palenie tytoniu [19]. Znaczenie w przypadku odpowiedzi na stymulację może mieć także: dobór typu stymulacji, dzień rozpoczęcia terapii, obecność przedwcześnie dominującego pęcherzyka w jajniku (jego aktywność może blokować wzrost innych pęcherzyków) [23].

Planowanie kontrolowanej stymulacji hormonalnej jajników w oparciu o ocenę rezerwy jajnikowej znacznie zwiększa szansę na odpowiednią odpowiedź organizmu chorej na leki [26]. Ocena rezerwy jajnikowej służy do określenia potencjału rozrodczego kobiety. Każda kobieta posiada określoną liczbę pierwotnych pęcherzyków jajnikowych, których część zużywana jest w każdym cyklu. Rezerwa jajnikowa zależy od liczby pozostałych w jajniku pęcherzyków pierwotnych, gdyż to one przekształcić się mogą w dojrzałą komórkę jajową. Niska rezerwa jajnikowa oznacza, że szansa na uzyskanie ciąży jest niższa, należy, więc rozważyć zaniechanie stosowania metod leczenia o niskiej skuteczności tj. obserwacje cyklu, stymulacje owulacji z próbami naturalnego zachodzenia w ciążę czy inseminacje domaciczne. Odpowiedź jajników na stymulację lekami w grupie chorych z niską rezerwą jajnikową może być niewystarczająca, czego konsekwencją jest między innymi zwiększone zapotrzebowanie na leki [22].

Rezerwa jajnikowa zaczyna obniżać się od około 20. roku życia. U większości kobiet przez kolejne 10 lat proces ten jest dość powolny. Później szybkość zmian znacznie przyspiesza i osiąga najwyższe spadki po 35. roku życia. Dynamika obniżania rezerwy jajnikowej u niektórych kobiet jest rzeczą bardzo indywidualną i nie zależy od zewnętrznych objawów starzenia się organizmu. Palenie papierosów jest najlepiej poznanym czynnikiem obniżającym rezerwę jajnikową na który kobieta ma wpływ [22].

Celem oceny rezerwy jajnikowej jest:

- ⊕ wykrycie chorych młodych z obniżoną rezerwą jajnikową – wówczas wdraża się przyspieszone leczenie;
- ⊕ wykrycie chorych w średnim wieku, które nadal posiadają wartościowe komórki jajowe – ustalenie dalszego postępowania klinicznego;
- ⊕ wykluczenie chorych, które nie mają szansy na uzyskanie ciąży – zmniejszenie kosztów leczenia i wykluczenie narażenia chorych na powstanie działań niepożądanych terapii [22].

W celu oceny rezerwy jajnikowej wykonuje się następujące badania:

-
- a) **określenie stężenia AMH** (ang. *Anti-Müllerian Hormone* – hormon antymüllerowski) w surowicy krwi. U kobiet AMH produkowany jest w pęcherzykach w jajniku. Poziom AMH nie jest uwarunkowany cyklem miesięcznym kobiety, tak więc może być badany w dowolnym dniu cyklu. Jego poziom zmniejsza się wraz z wiekiem kobiety, w związku z czym jest bardzo dobrym markerem spadku płodności, w tym przedwczesnego wygasania czynności jajników. U pacjentek z zespołem policystycznych jajników poziom AMH jest znacząco podwyższony. Niskie stężenia AMH (wyniki poniżej 0,7 – 1ng/l) świadczą o obniżonej rezerwie jajnikowej natomiast wysokie mogą być czynnikiem predykcyjnym dla wystąpienia zespołu hiperstymulacyjnego. Należy pamiętać, że pojedynczy wynik niskiego stężenia AMH nie wyklucza szansy na ciążę zwłaszcza u młodych kobiet;
- b) **poziom inhibiny B** - substancja ta wytwarzana jest przez komórki ziarniste wczesnych pęcherzyków antralnych, przede wszystkim w czasie fazy folikularnej cyklu miesięcznego. Jej stężenie we wczesnej fazie folikularnej odzwierciedla liczbę oraz jakość pęcherzyków jajnikowych. Istnieje korelacja pomiędzy stężeniami inhibiny B i liczbą pęcherzyków antralnych ocenianych w badaniu ultrasonograficznym w początkowych dniach cyklu miesięcznego;
- c) **AFC** (ang. *Antral Follicle Count* – ocena liczby pęcherzyków antralnych). Pęcherzyki antralne są to pęcherzyki w jajnikach o średnicy 2 – 8 mm, które są gotowe do wzrostu pod wpływem naturalnych gonadotropin produkowanych przez przysadkę mózgową lub tych samych hormonów podawanych z zewnątrz w trakcie leczenia. Podczas wzrostu pęcherzyki antralne stają się pęcherzykami dominującymi, a w nich dojrzewają komórki jajowe. Liczbę pęcherzyków antralnych można ocenić za pomocą badania USG. Zaletą oceny AFC jest to, że może być ona wykonana podczas wstępnej oceny jajników już na pierwszej wizycie u lekarza. AFC poniżej 4 pęcherzyków w jednym jajniku jest związane ze znacznym zmniejszeniem szansy na ciążę oraz z tym, że odpowiedź jajników na stymulację owulacji będzie nieprawidłowa;
- d) **stężenie FSH** (ang. *follicle-stimulating hormone* - hormon folikulotropowy, folitropina) w surowicy w 2 lub 3 dniu cyklu. Wzrost stężenia FSH niekorzystnie wpływa na prawidłową odpowiedź jajników na stymulację, liczbę prawidłowych komórek jajowych, szansę na ciążę (zwłaszcza w sytuacji wysokiego stężenia). Niestety jednoznaczne ustalenie wartości progowej jest trudne. Stężenie powyżej 10 jednostek międzynarodowych (j.m.)/l świadczy o obniżonej rezerwie jajnikowej. Dość często widuje się prawidłowe wyniki FSH u kobiet, które mają niską rezerwę jajnikową. Dlatego
-

podczas oceny rezerwy jajnikowej badanie FSH zawsze powinno być uzupełnione o AFC i AMH [23, 22].

U niektórych chorych, mimo odpowiedniego poziomu AMH odpowiedź na stymulację jest zbyt słaba. Słaba odpowiedź jajników na stymulację definiowana jest jako rozwój trzech lub mniej pęcherzyków oraz uzyskanie w dniu podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej stężenia estradiolu w surowicy <500 pg/ml. Od 9 do 24% pacjentek przechodzących procedurę IVF (ang. *in vitro fertilisation* – zapłodnienie pozaustrojowe) słabo odpowiada na stymulację jajników (tzw. *poor responders*). Są to zazwyczaj pacjentki o ograniczonej rezerwie jajnikowej i powyżej 40 r.ż. Może to wynikać z polimorfizmu lub mutacji genów dla hormonów LH, FSH, estradiolu i innych oraz ich receptorów. Kobiety nadmiernie odpowiadające na stymulację jajników, określane mianem *high responders*, mają prawidłową rezerwę jajnikową, natomiast odpowiedź na kontrolowaną stymulację jajników jest u nich nadmierna. W takich przypadkach w obu jajnikach obecne są mnogie pęcherzyki, ale większość z nich jest zbyt mała. Stężenie estradiolu zwykle przekracza 3000 pg/ml [23, 30].

Nieprawidłowa odpowiedź na stymulację może skutkować m.in. brakiem komórek jajowych do pobrania, uzyskaniem niedojrzałych komórek, zespołem hiperstymulacji. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nieodpowiedniej odpowiedzi na stymulację zalecana jest modyfikacja sposobu prowadzenia stymulacji pod kątem indywidualnych potrzeb pacjentki, zastosowanie dodatkowej terapii farmakologicznej, diagnostyka genetyczna w kierunku polimorfizmu odpowiednich genów mogących mieć wpływ na terapię [23].

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]



Szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w załączniku 10.1.

Powikłania leczenia niepłodności

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS, ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*) jest najpoważniejszym możliwym powikłaniem stymulacji jajników, potencjalnie zagrażającym życiu chorej. W przebiegu OHSS występuje wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych na skutek zwiększonego wydzielania przez jajniki szeregu wazoaktywnych substancji, w tym: czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, angiotensyny, histaminy, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, naskórkowego czynnika wzrostu, interleukin oraz prostaglandyn. Ucieczka płynu z łożyska naczyniowego prowadzi do hipowolemii, hemokoncentracji, aktywacji czynników naczynioskurczowych i antynatriuretycznych, hipoalbuminemii, a także oligurii i zaburzeń równowagi elektrolitowej oraz układu krzepnięcia [16]. Powikłania zakrzepowe, które mogą wystąpić w żyłach lub naczyniach tętniczych stanowią główne zagrożenie i prawdopodobnie mogą prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru naczyniowego mózgu [14].

W chorobie o typowym przebiegu początkowo obserwuje się wzrost objętości jajników z towarzyszącym uczuciem napięcia w podbrzuszu, a w bardziej zaawansowanej postaci – nagromadzenie płynu wysiękowego w jamie otrzewnej, co powoduje powiększanie się obwodu brzucha i zwiększenie masy ciała oraz bóle brzucha z nudnościami i wymiotami. Płyn wysiękowy może się także gromadzić w jamie opłucnej i osierdziu, czemu zazwyczaj towarzyszą narastające trudności w oddychaniu, często połączone z dusznością [16]. W tabeli poniżej scharakteryzowano OHSS w zależności od stopnia nasilenia.

Tabela 1.
Charakterystyka OHSS

| Stopień nasilenia OHSS | Cechy charakterystyczne |
|------------------------|---|
| Łagodny | Uczucie ciężkości i napięcia w dole brzucha, łagodny ból brzucha, wymiary jajników < 8cm. |
| Umiarkowany | Umiarkowany ból brzucha, nudności, wymioty, obecność wysięku w badaniu ultrasonograficznym, wymiary jajników 8-12 cm |
| Ciężki | Wodobrzusze, oliguria, hematokryt >45%, hipoproteinemia, wymiary jajników > 12cm. |
| Krytyczny | Znaczne wodobrzusze lub wysięk w jamie opłucnej, hematokryt >55%, leukocytoza >25 tys./ml, oliguria/anuria, ostra niewydolność oddechowa, zakrzepica. |

Źródło: opracowano na podstawie publikacji *Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej 2014* [19]

W wytycznych NICE wskazano, że częstość występowania OHSS w przypadku IVF mieści się w zakresie od 0,6% do 10%, a OHSS o ciężkim stopniu nasilenia występuje u od 0,5% do 2% chorych [38].

Czynniki predysponujące do rozwoju OHSS są następujące:

- ⊗ wiek poniżej 30 roku życia;
- ⊗ alergie;
- ⊗ niska masa ciała;
- ⊗ niska początkowa wartość AMH;
- ⊗ mała liczba pęcherzyków antralnych;
- ⊗ czynniki ryzyka rozwoju zakrzepu;
- ⊗ zespół policystycznych jajników;
- ⊗ OHSS w wywiadzie;
- ⊗ wysokie stężenie estradiolu w surowicy na koniec stymulacji jajczkowania (stężenie estradiolu pomiędzy 3500-6000 pg/ml sprzyja wystąpieniu tego powikłania u 1,5% kobiet, natomiast powyżej 6000 pg/mL – u 38% chorych) [14,16].

W postępowaniu terapeutycznym OHSS podstawowe znaczenie ma wyrównanie hipowolemii, hipotensji i oligurii. W przypadku łagodnej postaci objawy ustępują wraz z krwawieniem miesięcznym. W przypadku cięższych postaci wymagana jest hospitalizacja. Najgroźniejsze zaburzenia elektrolitowe związane są z wystąpieniem hiperkaliemii, która może powodować zaburzenia rytmu serca. Dlatego należy odpowiednio wcześniej korygować zaburzenia elektrolitowe. W skrajnych przypadkach konieczna może być dializoterapia. Objawy niewydolności oddechowej towarzyszące obecności płynu w jamie opłucnej oraz płyn w worku osierdziowym są wskazaniem do wykonania nakłucia odbarczającego. W terapii

farmakologicznej OHSS stosuje się coraz częściej kabergolinę w dawce od 0,05 do 1 mg/dobę. Zazwyczaj terapię rozpoczyna się wraz z rozpoznaniem OHSS i kontynuuje aż do ustąpienia objawów. Leczenie operacyjne OHSS jest stosowane jedynie w przypadku stwierdzenia pęknięcia jajnika lub jego skręcenia [16].

Diagnostyka laboratoryjna OHSS obejmuje częste oznaczanie hematokrytu, stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy, a także elektrolitów. Wskazana jest również ocena wydolności wątroby i nerek oraz układu krzepnięcia [16].

Metodami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia OHSS są:

- ⊗ odczekanie bez podawania gonadotropin, do czasu obniżenia stężenia estradiolu;
- ⊗ podanie po punkcji antagonistów receptora dopaminy;
- ⊗ odstąpienie od przeniesienia zarodków do macicy wraz z zamrożeniem blastocyst;
- ⊗ zakończenie cyklu bez podawania hCG [41].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊗ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Możliwe powikłania dotyczą także samego zabiegu punkcji i obejmują powikłania anestezjologiczne, możliwość krwawienia z jajników, z pochwy, uszkodzenie jelit, pęcherza moczowego, zapalenie otrzewnej [21].

Jednym z najistotniejszych powikłań leczenia są także ciąży wielopłodowe (zwiększone ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego oraz innych powikłań takich jak krwawienie i niedokrwistość w czasie ciąży, nadciśnienie ciążowe, cholestaza, łożysko przodujące). Częstość występowania ciąży wielopłodowych można zmniejszyć ograniczając liczbę transferowanych zarodków. Optymalnym rozwiązaniem redukującym ryzyko wystąpienia ciąży wielopłodowych jest transfer pojedynczego zarodka, co wiąże się jednak w wielu przypadkach ze zmniejszeniem skuteczności tego leczenia [21].

Potencjalne ryzyko leczenia gonadotropinami stanowi również rozwój przeciwciał anti-FSH. Wiele czynników może wpływać na immunogenność białek terapeutycznych, w tym struktura molekularna, czystość produktu, formułacje i czas trwania leczenia oraz droga podania leków [14]. Powstanie przeciwciał może potencjalnie wpływać na zmniejszanie reakcji jajników i powstanie immunozależnych działań niepożądanych [11].

3.6. **Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą**

Problem niepłodności dotyka coraz większą liczbę par w wieku rozrodczym [21]. Według WHO około 60-80 mln par na świecie dotkniętych jest problemem niepłodności. W społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych częstość występowania niepłodności jest szacowana na 10 - 15% wśród par w wieku rozrodczym [25].

W Polsce brak jest dokładnych badań populacyjnych określających zasięg niepłodności [28]. Zgodnie ze stanowiskiem PTG w Polsce żyje około 9 mln kobiet w wieku rozrodczym, a 15-20% tworzonych przez nie związków ma problemy z płodnością. Biorąc pod uwagę powyższe wskaźniki, można sądzić, że problemy z zajściem w ciążę ma około 1,35 – 1,5 miliona par [31].

Szacuje się, że odsetek niepłodnych par wymagających leczenia IVF lub ICSI (ang. *intracytoplasmic sperm injection* – wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej) wynosi 2% [28, 35]. Oznacza to, że wielkość populacji polskiej, wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI wynosi około 27 000 – 30 000 tysięcy par rocznie¹.

¹ (1,35 - 1,5 mln par) x 2%

Są to dane szacunkowe szacunkowe, brakuje bowiem badań epidemiologicznych gruntownie oceniających skalę problemu w Polsce. W raporcie Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego wskazano, że, rzeczywista liczba zabiegów z wykorzystaniem technik wspomaganego rozrodu wyniosła w Polsce w 2012 roku 17 116 cykli, w tym 10 714 stanowiły stymulacje do procedur zapłodnienia pozaustrojowego metodami IVF i ICSI [18].

Według danych przekazanych przez MZ, Stowarzyszeniu na rzecz Leczenia Niepłodności i Wspierania Adopcji „Nasz Bocian”, w ramach realizacji rządowego programu leczenia niepłodności na lata 2013-2016, do 21 stycznia 2016 roku, w ramach programu w 32 klinikach w sumie przeprowadzono 31 735 transferów zarodków do macicy [12]. Jak wskazano w komunikacie Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii [20] do 28 lipca 2017 roku dzięki refundowanym zabiegom zapłodnienia pozaustrojowego w ramach programu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego w Polsce w latach 2013-2016” urodziło się 7 947 dzieci.

[REDACTED]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [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]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2 [Redacted text]

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Rodzicielstwo jest istotnym elementem roli społecznej, czynnikiem rozwoju oraz sposobem samorealizacji. Jest wskazywane, jako jeden z warunków osiągnięcia szczęścia i sukcesu życiowego [25].

Odsetek nieplodnych par zwiększa się od kilkudziesięciu lat, będąc najprawdopodobniej konsekwencją zmian współczesnego świata. Nieplodność jest szczególną chorobą, ponieważ dotyka młode osoby w okresie ich największej aktywności [35]. U par starających się o dziecko obserwuje się wiele problemów na tle emocjonalnym i egzystencjalnym, zaburzenia w relacjach partnerskich, niepokój, frustrację, poczucie winy, stany depresyjne lub odmiennie – nadmierną aktywność zawodową i społeczną [21]. Pary objęte nieplodnością częściej dotknięte są znacznie wyższym ryzykiem rozwodu w porównaniu do par posiadających dzieci. Znacznie częściej odnotowuje się u takich par również zaburzenia nerwicowe i zaburzenia somatyczne, które prowadzą do ograniczenia jakości życia [25].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Podstawowym elementem leczenia nieplodności jest dążenie do określenia jej przyczyny przy pomocy dostępnych metod diagnostycznych. W przypadkach, w których standardowe leczenie (farmakologiczna indukcja jajczkowania, stymulacja lub suplementacja fazy wydzielniczej cyklu, leczenie balneoklimatyczne, fizykoterapeutyczne, operacyjne leczenie nieplodności kobiecej lub męskiej, farmakologiczne leczenie zaburzonej spermatogenezy) jest nieskuteczne, lub też leczenie to nie rokuje nadziei na uzyskanie ciąży, zasadne jest, przy obopólnej zgodzie partnerów, zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Techniki wspomaganego rozrodu to grupa różnorodnych metod terapeutycznych mających na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu [32].

Zapłodnienie pozaustrojowe polega na zapłodnieniu komórki (komórek) jajowej w warunkach laboratoryjnych, a następnie przeniesieniu zarodka do jamy macicy. Procedura IVF jest wskazana, gdy występuje: czynnik jajowodowy, nieplodność niewyjaśnionego pochodzenia, czynnik męski, endometrioza, zaburzenia hormonalne po niepowodzeniu inseminacji, nosicielstwo wirusów np. HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności) przez mężczyznę (kobieta nie jest zarażona), nosicielstwo zmian genetycznych powodujących ciężkie, nieodwracalne zmiany u potomstwa (gdy diagnostyka preimplantacyjna pozwala uniknąć trudnej decyzji o przerwaniu ciąży), kobieta rozpoczyna leczenie

przeciwnowotworowe, które z dużym prawdopodobieństwem nieodwracalnie uszkodzi jajniki, przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników (zastosowanie komórki jajowej dawczyni) [22]. Wytyczne NICE zalecają zastosowanie do 3 cykli IVF u kobiet w wieku 23-39 r.ż. [38].

Metoda ICSI stosowana jest skutecznie w przypadku niepłodności uwarunkowanej czynnikiem męskim: zarówno w przypadku niewielkiej liczbie prawidłowych plemników w ejakulacie jak i w przypadku pobrania plemników w trakcie biopsji jądra lub najądrza. W każdym innym przypadku również zwiększa odsetek uzyskanych zapłodnień, stąd jest preferowaną metodą zapłodnienia komórek jajowych na świecicie [23]. W części etapów procedury są takie same jak przy klasycznym zapłodnieniu pozaustrojowym. Różnica w wykonywanych procedurach obejmuje wyłącznie etap laboratoryjny. W laboratorium w płynie pęcherzykowym wyszukiwane są komórki jajowe. Po przygotowywaniu nasienia embriolog pod bardzo dużym powiększeniem za pomocą mikromanipulatora chwyta plemnik o prawidłowej budowie do cienkiej pipety iniekcyjnej, a następnie ten plemnik jest podawany do środka komórki jajowej [22]. Po podaniu pojedynczego plemnika do komórki jajowej rozpoczyna się naturalny proces zapłodnienia [23].

Jednym z podstawowych elementów IVF/ICSI jest kontrolowana stymulacja jajczkowania (COS, ang. *controlled ovarian stimulation*), czyli indukcja jednoczesowego dojrzewania wielu pęcherzyków jajnikowych. Leczenie to zmniejsza częstość występowania cykli bezowulacyjnych, umożliwia pobranie bardziej dojrzałych komórek jajowych, uzyskanie większej ilości zarodków i daje wyraźnie wyższy odsetek ciąży [32].

W trakcie stymulacji kobieta na początku przyjmuje analogi gonadoliberyny/hormonu podwzgórzowego lub antagonistów gonadoliberyny, tłumiące przysadkę mózgową i własną czynność hormonalną pacjentki. Następnie dodawane są gonadotropiny, czyli leki, pod wpływem, których pęcherzyki jajnikowe zaczynają rosnąć. Po stwierdzeniu obecności pęcherzyków o odpowiednich wymiarach (powyżej 17 mm) i odpowiedniego do liczby pęcherzyków stężenia estradiolu w surowicy (200- 300 pg/ml w przeliczeniu na każdy pęcherzyk dominujący, ma to zwykle miejsce po 7-14 dniach podawania gonadotropin) podaje się hCG (ang. *human chorionic gonadotropin* – gonadotropina komórkowa) w celu naśladowania piku owulacyjnego, czyli wywołania owulacji tj. uwolnienia komórek jajowych [23].

Ludzki FSH jest wydzielany przez przedni płat przysadki mózgowej i u kobiet pobudza on rozwój pęcherzyków przez działanie na receptory FSH w jajnikach [14]. Protokoły stymulacji

jajników, omijają naturalne etapy selekcji pęcherzyków jajnikowych zależne od gonadotropin. Podawane w trakcie COS egzogenne gonadotropiny znoszą naturalne mechanizmy selekcji i prowadzą do jednoczesowego wzrostu wielu pęcherzyków antralnych, których próg wrażliwości na gonadotropiny odpowiada zastosowanej dawce FSH [15].

Monitorowanie COS polega na ocenie ilości i wielkości wzrastających pęcherzyków jajnikowych oraz receptywności endometrium. Pozwala na określenie optymalnego czasu na wykonanie zabiegu punkcji jajników w celu uzyskania dojrzałych komórek jajowych oraz podjęcie właściwej decyzji co do transferu zarodków. Monitorowanie rozpoczyna się zwykle po kilku dniach przyjmowania leków stymulujących wzrost pęcherzyków i w uzasadnionych momentach uzupełniane jest oznaczeniami stężeń estradiolu (i niekiedy progesteronu) w surowicy [18].

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w kontrolowanej stymulacji jajników w celu rozwoju mnogich pęcherzyków przedstawiono w rozdziale 3.7.1, w którym opisano opcje terapeutyczne rekomendowane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne. W rozdziale 3.7.2 opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik wspomaganego rozrodu tj. IVF i ICSI.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 3 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w kontrolowanej stymulacji jajników.

Wytyczne zagraniczne

| Organizacja ³ | Rok wydania | Cel |
|--------------------------|------------------------|---|
| NICE | 2017 (aktualizacja) | Omówienie problemów związanych z niepłodnością. |

³ ESHRE – ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology* – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii; NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

| | | |
|-------|-----------------------------|--|
| | wytycznych z 2013 roku [38] | |
| ESHRE | 2008 [37] | Opis stanowiska dotyczącego prawidłowej praktyki terapeutycznej w rozrodzie wspomaganym. |

Wytyczne polskie

| Organizacja ⁴ | Rok wydania | Cel |
|--------------------------|-------------|---|
| PTG | 2012 [39] | Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności |
| PTMRiE | 2011 [40] | Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności. |
| SPiNPTG, SAPTG, PTMRiE | 2011 [41] | Diagnostyka i leczenie niepłodności. |

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych w COS zalecane jest zastosowanie następujących opcji terapeutycznych powodujących wzrost pęcherzyków w jajnikach:

- ⊗ gonadotropiny uzyskane metodą rekombinacji genetycznej tj. rekombinowane preparaty FSH, LH lub preparaty mieszane FSH i LH;
- ⊗ gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie tj. FSH lub mieszane preparaty o aktywności FSH i LH.

W polskich wytycznych klinicznych podkreślono, że nie wykazano jednoznacznie przewagi konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi. W związku z tym podczas wyboru preparatu należy mieć na uwadze indywidualną sytuację kliniczną, wygodę stosowania i koszty leczenia. Również wytyczne zagraniczne nie wskazują by któraś z zalecanych gonadotropin stanowiła leczenie z wyboru.

Wytyczne NICE oraz polskie wytyczne klinicznie wskazują, że dawka gonadotropin powinna być dobierana indywidualnie z uwzględnieniem czynników rokowniczych. Może być ona ustalona na podstawie następujących kryteriów:

- ⊗ pacjentki niepalące, w wieku 30-35 r.ż., o prawidłowej masie ciała, z wartościami FSH poniżej 10 m j.m./ml, prawidłową liczbą pęcherzyków antralnych (5-10 w jajniku) – zalecana dawka dobową 150 j.m. gonadotropin;

⁴ PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne; PTMRiE – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii; SPiNPTG – Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego; SAPTG – Sekcja Andrologii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

- ⊗ pacjentki niepalące w wieku poniżej 30 r.ż., wskaźnik masy ciała poniżej 19, ponad 10 pęcherzyków antralnych w jajniku – mogą mieć zmniejszoną początkową dawkę gonadotropin o 20-50%;
- ⊗ starsze kobiety z nadwagą, palące tytoń lub z mniejszą od przeciętnej liczbą pęcherzyków antralnych – mogą mieć zwiększoną wyjściową dawkę gonadotropin o 50%.

Dawka gonadotropin może być modyfikowana po 6-7 dniach stymulacji. Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 450 j.m./dobę.

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są protokoły z agonistami GnRH (ang. *gonadotropin-releasing hormone* – hormon uwalniający gonadotropinę) – protokół krótki lub protokół długi, bądź protokoły z antagonistami GnRH. Nie ma obecnie jednoznacznych danych potwierdzających większą skuteczność jednego typu protokołu stymulacyjnego u wszystkich kobiet. Wybór protokołu stymulacyjnego jest sprawą indywidualną.

Wytyczne NICE wskazują, że podczas stymulacji jajników, do oceny skuteczności i bezpieczeństwa procedury, zalecane jest wykonanie badania USG (badanie ultrasonograficzne), z pomiarem stężenia estradiolu lub bez tego pomiaru.

Szczegółowy opis wytycznych polskich i zagranicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 7.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących zalecanego sposobu postępowania w populacji docelowej

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia ⁵ |
|---|---|
| Wytyczne zagraniczne | |
| NICE 2017 (aktualizacja wytycznych NICE 2013) | <p>Do stymulacji owulacji w ramach zapłodnienia pozaustrojowego należy zastosować gonadotropiny moczopochodne lub rekombinowane. Dawkę początkową FSH należy dobrać indywidualnie do chorej uwzględniając czynniki rokownicze tj. wiek, BMI (ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała), zespół policystycznych jajników, rezerwę jajnikową.</p> <p>Maksymalna dawka FSH nie powinna przekraczać 450 j.m./dobę.</p> <p>Podczas stymulacji jajników, do oceny skuteczności i bezpieczeństwa procedury, zalecane jest wykonanie badania USG (z pomiarem stężenia estradiolu lub bez tego pomiaru).</p> <p>Chore należy także poinformować o korzyściach wynikających ze stymulacji cytrynianem klomifenu i gonadotropinami w odniesieniu do wyższego wskaźnika zapłodnienia w porównaniu do cykli naturalnych. Nie należy stosować hormonów wzrostu, ani dehydroepiandrosteronu jako terapii wspomagającej.</p> |
| ESHRE 2008 | <p>Obustronny brak drożności jajowodów stanowi bezwzględne wskazanie do przeprowadzenia IVF. Inne wskazania obejmują wątpliwą drożność jajowodów, endometriozę, umiarkowane zaburzenia parametrów nasienia, niewyjaśnioną niepłodność lub nieudane leczenie w kilku cyklach stymulacji jajników. IVF musi być stosowana, jako terapia pierwszego rzutu u kobiet w zaawansowanym wieku, bez względu na przyczynę niepłodności.</p> <p>Konwencjonalne IVF nie powinno być proponowane w sytuacji stwierdzenia poważnych nieprawidłowości nasienia lub po kilkukrotnym wcześniejszym niepowodzeniu zapłodnienia. Docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ICSI) należy rozważyć przy stwierdzeniu poważnych nieprawidłowości nasienia lub kilkukrotnym niepowodzeniu zapłodnienia konwencjonalnym IVF. Należy podkreślić, że ICSI nie stanowi najlepszej metody leczenia nieprawidłowości ze strony kobiety, takich jak słaba odpowiedź jajników oraz wcześniejsze zaburzenia zagnieżdżenia zarodka.</p> <p><u>Stanowisko ESHRE nie precyzuje schematów terapeutycznych zalecanych w COS.</u></p> |

⁵siła przedstawionych zaleceń nie została wskazana w odnalezionych wytycznych

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia ⁵ |
|---|--|
| Wytyczne polskie | |
| <p>PTG 2012, PTMRIE 2011, SPINPTG, SAPTG, PTMRIE 2011⁶</p> | <p>Stymulacja jajników podczas leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego jest postępowaniem z wyboru. Zapewnia to optymalną szansę na ciążę. Pozaustrojowe zapłodnienie w tzw. cyklu naturalnym (poza rzadkimi sytuacjami u pacjentek ze złą odpowiedzią na stymulację) nie powinno być proponowane ze względu na małą szansę powodzenia.</p> <p><u>W stymulacji stosowane są następujące leki stymulujące wzrost pęcherzyków w jajnikach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gonadotropiny uzyskane metodą rekombinacji genetycznej tj. preparaty FSH, preparaty LH, preparaty mieszane FSH i LH; • gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie tj. FSH, mieszane preparaty FSH i o aktywności LH. <p>Nie wykazano jednoznacznie przewagi konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi w żadnym protokole stymulacyjnym. W związku z tym podczas wyboru preparatu należy mieć również na uwadze indywidualną sytuację kliniczną, wygodę stosowania i koszty leczenia.</p> <p>W stymulacji mnogiego jajeczkowania stosowane są protokoły z agonistami GnRH (protokół krótki lub protokół długi) bądź protokoły z antagonistami GnRH. Nie ma obecnie jednoznacznych danych potwierdzających większą skuteczność jednego typu protokołu stymulacyjnego u wszystkich kobiet kwalifikowanych do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego. Wybór protokołu stymulacyjnego jest sprawą indywidualną.</p> <p>Dawka początkowa gonadotropin może być ustalona na podstawie następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki niepalące, w wieku 30-35 r.ż., o prawidłowej masie ciała, z wartościami FSH poniżej 10 m j.m./ml, prawidłową liczbą pęcherzyków antralnych (5-10 w jajniku) – zalecana dawka dobową 150 j.m. gonadotropin; • pacjentki niepalące w wieku poniżej 30 r.ż., BMI poniżej 19, ponad 10 pęcherzyków antralnych w jajniku mogą mieć zmniejszoną początkową dawkę gonadotropin o 20-50%; • starsze kobiety z nadwagą, palące tytoń lub z mniejszą od przeciętnej liczbą pęcherzyków antralnych mogą mieć zwiększoną wyjściową dawkę gonadotropin o 50%; <p>Dawka gonadotropin może być modyfikowana po 6-7 dniach stymulacji.</p> <p><u>Monitorowanie stymulacji jajników powinno oceniać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielkość rezerwy jajnikowej i czy maleje reaktywność jajnika na gonadotropiny (kobiety powyżej 37 roku życia, palące tytoń); • czy uzyskuje się mniej prawidłowych komórek jajowych, niższe odsetki zapłodnień oraz mało zarodków o prawidłowym potencjale rozwojowym i prawidłowym kariotypie, czy nie uzyskuje się ich wcale. <p>Po stwierdzeniu pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17 mm i odpowiedniego do liczby pęcherzyków stężenia estradiolu w surowicy (200-300 pg/ml w przeliczeniu na każdy pęcherzyk dominujący) należy podać hCG w celu naśladowania szczytu owulacyjnego. Alternatywnie w cyklach z antagonistą szczyt owulacyjny może być wywołany za pomocą agonisty GnRH w dawce 0,1 mg.</p> |

⁶przedstawiono łącznie z uwagi na zbieżność zaleceń

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia ⁵ |
|--------------------------------------|--|
| | <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacyjnego (OHSS), gdy stężenie estradiolu przekracza 3000 pg/ml i w jajniku stwierdza się bardzo liczne pęcherzyki, zaleca się przedstawienie parze metod zmniejszających ryzyko wystąpienia OHSS. Metody te mogą polegać na: odczekaniu bez podawania gonadotropin do czasu zmniejszenia stężenia estradiolu, podaniu po punkcji antagonistów receptora D, odstąpieniu od przeniesienia zarodków do macicy, zamrożeniu blastocyst, zakończeniu cyklu bez podawania hCG.</p> |

Źródło: opracowanie własne

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] 7.

[Redacted text] 8 [Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text]

- a) [Redacted text]
- b) [Redacted text]
- c) [Redacted text]

[Redacted text]

7 [Redacted text]

8 [Redacted text]

4. Interwencja – folitropina delta

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący folitropiny delta na podstawie *ChPL Rekovelletm* [11].

Produkt leczniczy Rekovelletm został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 12 grudnia 2016 roku [13]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Ferring Pharmaceuticals A/S.

Produkt leczniczy Rekovelletm dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań. Dostępny jest w formie wkładu wielokrotnego dawkowania zawierającego 12 mikrogramów folitropiny delta w 0,36 ml roztworu, 36 mikrogramów folitropiny delta w 1,08 ml roztworu lub 72 mikrogramy folitropiny delta w 2,16 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 33,3 mikrograma folitropiny delta.

4.1. Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Rekovelletm zarejestrowany jest w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków u chorych poddanych technikom wspomaganego rozrodu, takim jak zapłodnienie pozaustrojowe lub wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rekovelletm w protokole długim z agonistą GnRH.

4.2. Działanie leku

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) folitropina delta należy do grupy farmakoterapeutycznej: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA10.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH jest rozwój wielu dojrzałych pęcherzyków Graafa. Folitropina delta jest rekombinowanym ludzkim FSH. Sekwencje aminokwasowe dwóch podjednostek FSH w folitropinie delta są identyczne z sekwencjami endogennego ludzkiego FSH. Ponieważ folitropina delta produkowana jest w ludzkiej linii komórkowej PER.C6, profil glikozylacji różni się od profilu glikozylacji folitropiny alfa i folitropiny beta.

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Po podaniu równych pod względem liczby jednostek międzynarodowych dawek dobowych produktu leczniczego Rekovelletm i folitropiny alfa, co ustalono w teście biologicznym *in vivo* na szczurach (test Steelmana-Pohleya), silniejszą reakcję jajników (tzn. stężenie estradiolu i inhibiny B oraz objętość pęcherzyków) stwierdzono u chorych po podaniu produktu leczniczego Rekovelletm w porównaniu do folitropiny alfa. Ponieważ test biologiczny na szczurach może nie w pełni odzwierciedlać mocy FSH w produkcie leczniczym Rekovelletm stosowanym u ludzi, produkt leczniczy Rekovelletm dawkowany jest w mikrogramach a nie w jednostkach międzynarodowych. Schemat dawkowania jest specyficzny dla produktu leczniczego Rekovelletm i dawka w mikrogramach nie może być zastosowana do innych gonadotropin.

Dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm jest ustalane indywidualnie dla każdej chorej i ma na celu uzyskanie reakcji jajników o korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności, tj. uzyskanie odpowiedniej liczby pobranych oocytów i zmniejszenie liczby interwencji zapobiegających zespołowi hiperstymulacji jajników.

W pierwszym cyklu leczenia, indywidualna dawka dobową będzie określana na podstawie stężenia AMH w surowicy krwi chorych i masy ciała chorych. Dawkę należy ustalić w oparciu o aktualny pomiar AMH (tzn. z ostatnich 12 miesięcy) dokonany przy użyciu następującego testu diagnostycznego firmy Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay. Indywidualną dawkę dobową należy utrzymywać przez cały okres stymulacji. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobową wynosi 12 mikrogramów niezależnie od masy ciała. Dla chorych z AMH ≥15 pmol/l dawka dobową zmniejsza się od 0,19 mikrograma/kg mc. do 0,10 mikrograma/kg mc. w miarę zwiększającego się stężenia AMH. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 0,33 mikrograma, aby odpowiadała skali dozowania na wstrzykiwaczu. Maksymalna dawka dobową w pierwszym cyklu leczenia wynosi 12 mikrogramów. Przy obliczaniu dawki Rekovelletm, masę ciała należy mierzyć bez butów i wierzchniej odzieży, tuż przed rozpoczęciem stymulacji.

Tabela 8.
Schemat dawkowania produktu leczniczego Rekovelletm

| Stężenie AMH (pmol/l) | <15 | 15-16 | 17 | 18 | 19-20 | 21-22 | 23-24 | 25-27 | 28-32 | 33-39 | ≥40 |
|---|-----|------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Ustalona dawka dobową produktu leczniczego Rekovelletm* | 12 | 0,19 | 0,18 | 0,17 | 0,16 | 0,15 | 0,14 | 0,13 | 0,12 | 0,11 | 0,10 |
| | µg | µg/kg masy ciała | | | | | | | | | |

*stężenie AMH powinno być wyrażone w pmol/l i należy je zaokrąglić do najbliższej liczby całkowitej. Jeśli stężenie AMH jest wyrażone w ng/ml, to przed użyciem należy je przeliczyć na pmol/l, mnożąc przez 7,14 (ng/ml x 7,14 = pmol/l)

Podawanie produktu leczniczego Rekovelletm należy rozpocząć w 2. lub 3. dniu po rozpoczęciu krwawienia miesięczkowego i kontynuować do momentu uzyskania odpowiedniego rozwoju pęcherzyków (≥3 pęcherzyki ≥17 mm), co średnio ma miejsce około dziewiątego dnia leczenia (zakres 5 do 20 dni). Jednorazowe wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej lub 5000 j.m. hCG podaje się w celu wywołania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków. U chorych z nadmierną reakcją jajników (>25 pęcherzyków ≥12 mm), leczenie produktem leczniczym Rekovelletm należy przerwać i nie należy podawać hCG w celu wywołania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków.

W kolejnych cyklach leczenia dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelletm należy utrzymać lub zmodyfikować stosownie do reakcji jajników chorej w poprzednim cyklu. Jeśli w poprzednim cyklu u chorej stwierdzono odpowiednią reakcję jajników bez rozwoju OHSS, należy zastosować taką samą dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelletm. Jeśli w poprzednim cyklu reakcja jajników była niewystarczająca, dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelletm należy zwiększyć w kolejnym cyklu o 25% lub 50%, stosownie do stopnia stwierdzonej reakcji. Jeśli w poprzednim cyklu reakcja jajników była nadmierna, dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelletm należy zmniejszyć w kolejnym cyklu o 20% lub 33%, stosownie do stopnia stwierdzonej reakcji. U chorych, u których w poprzednim cyklu wystąpił OHSS lub stwierdzono ryzyko wystąpienia OHSS, dawka dobową produktu leczniczego Rekovelletm w kolejnym cyklu jest o 33% mniejsza niż dawka w cyklu, w którym wystąpił OHSS lub stwierdzono ryzyko wystąpienia OHSS. Maksymalna dawka dobową wynosi 24 mikrogramy.

Chore z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie prowadzono swoiście ukierunkowanych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego Rekovelletm u chorych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Dane, chociaż ograniczone, nie wskazują na potrzebę innego schematu dawkowania produktu leczniczego Rekovelletm w tej grupie chorych.

Chore z zespołem policystycznych jajników i zaburzeniami owulacji

Nie badano chorych z zespołem policystycznych jajników, u których nie występuje owulacja. Chore z zespołem policystycznych jajników, u których występuje owulacja, były włączone do badań klinicznych.

Osoby w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego Rekovelletm u osób w podeszłym wieku nie jest właściwe.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Rekovelletm u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Wkład jest przeznaczony do stosowania w połączeniu ze wstrzykiwaczem Rekovelletm pen. Produkt leczniczy Rekovelletm jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w ścianę jamy brzusznej. Pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Rekovelletm należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem medycznym. Chore należy nauczyć, jak posługiwać się wstrzykiwaczem Rekovelletm pen i jak dokonywać wstrzyknięć. Samodzielne podawanie przez chorą może być realizowane tylko w przypadku chorych z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

4.4. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Rekovelletm nie jest wskazany u chorych, u których występuje/-ją:

- ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊗ guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej;
- ⊗ powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników;
- ⊗ krwawienia z dróg rodnych o nieznannej etiologii;
- ⊗ rak jajnika, macicy lub piersi.

Produktu leczniczego Rekovelletm nie należy stosować w przypadkach, gdy nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi, takich jak:

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

4.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Rekovelletm zawiera silnie działającą substancję gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane, i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają gruntowną wiedzę i doświadczenie w zakresie niepłodności i jej leczenia.

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest powiększenie jajników do pewnego stopnia. Jest ono częściej obserwowane u chorych z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez leczenia. W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników, OHSS jest stanem, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w

surowicy krwi oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i, rzadko, w jamie osierdziowej.

Istotne jest podkreślenie znaczenia uważnego i częstego monitorowania rozwoju pęcherzyków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia OHSS. W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, dolegliwości i rozdęcie brzucha, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania diagnostyczne mogą ujawnić hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, wysięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. Bardzo rzadko, przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Nadmierna reakcja jajników na leczenie gonadotropiną rzadko doprowadza do OHSS, chyba że podaje się hCG w celu wywołania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków. Ponadto, zespół ten może się nasilić i dłużej się utrzymywać w przypadku zajścia w ciążę. Dlatego, w przypadku stwierdzenia hiperstymulacji jajników należy odstąpić od podania hCG i pouczyć chorą, aby przez co najmniej 4 dni powstrzymała się od odbywania stosunków płciowych lub zastosowała mechaniczną metodę antykoncepcji. OHSS może się szybko nasilić (w ciągu 24 godzin lub kilku dni) i stać się ciężkim stanem klinicznym. OHSS występuje najczęściej po przerwaniu leczenia hormonalnego. W wyniku zmian hormonalnych zachodzących w ciąży może także dojść do późnego rozwoju OHSS. Z uwagi na ryzyko rozwoju OHSS, chore powinny pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po wywołaniu ostatecznej dojrzałości pęcherzyków.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U chorych przechodzących niedawno lub obecnie chorobę zakrzepowo-zatorową, lub chorych z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, otyłość znacznego stopnia (wskaźnik masy ciała >30 kg/m²), lub z trombofilią, może istnieć większe ryzyko żylnych lub tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie leczenia gonadotropinami lub po jego zakończeniu. Leczenie gonadotropinami może dodatkowo zwiększać ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich chorych należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z podawania gonadotropin. Należy jednak zauważyć, że sama ciąża oraz OHSS również zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Skręt jajnika

Donoszono o występowaniu skrętu jajnika w cyklach ART. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak OHSS, ciąża, przebyte operacje brzuszne, występujący w przeszłości skręt jajnika, występująca obecnie lub w przeszłości torbiel jajnika i policystyczne jajniki. Wczesna diagnoza i natychmiastowe odkręcenie jajnika może ograniczyć uszkodzenia spowodowane zmniejszonym dopływem krwi do jajnika.

Ciąża mnoga

Ciąża mnoga zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych. U chorych poddanych technikom wspomaganego rozrodu (ART, ang. *assisted reproductive technologies*) ryzyko ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakością i wiekiem chorej, chociaż ciąża bliźniacza może w rzadkich przypadkach rozwinąć się z jednego przeniesionego zarodka. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować chore o możliwym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Częstość utraty ciąży wskutek poronienia lub niedonoszenia jest większa u chorych poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w procedurze ART niż u chorych po naturalnym zapłodnieniu.

Ciąża pozamaciczna

U chorych z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej istnieje niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamacicznej po terapii ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u chorych poddanych złożonej terapii lekowej w celu leczenia niepłodności. Nie ustalono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia tych nowotworów u chorych niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż po zapłodnieniu naturalnym. Uważa się, że jest to spowodowane różnicami w cechach rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) i ciążami mnogimi.

Inne choroby

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rekovelletm należy także ocenić inne choroby, które stanowią przeciwwskazanie do zachodzenia w ciążę.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Rekovelletm u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Rekovelletm zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli praktycznie “nie zawiera sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Rekovelletm. Podczas leczenia produktem leczniczym Rekovelletm nie były zgłaszane istotne klinicznie interakcje z innymi lekami i interakcje takie nie są spodziewane.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Rekovelletm nie jest wskazany w ciąży. W praktyce klinicznej leczenia gonadotropinami nie odnotowano wpływu teratogennego kontrolowanej stymulacji jajników. Brak danych dotyczących nieumyślnego podania produktu leczniczego Rekovelletm chorym w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję produktu leczniczego Rekovelletm po zastosowaniu dawek większych niż zalecana maksymalna dawka u ludzi.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Rekovelletm nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt leczniczy Rekovelletm jest wskazany do stosowania w niepłodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rekovelletm nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.6. Monitorowanie stosowania technologii

Produkt leczniczy Rekovelletm oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta. Oznacza to, że będzie on dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego Rekovelletm wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG lub USG w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu w surowicy krwi. Dawka produktu leczniczego Rekovelletm jest ustalana indywidualnie dla każdej chorej, aby uzyskać reakcję jajników o korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności. Stopień reakcji na podawanie FSH może różnić się u poszczególnych chorych. U niektórych chorych reakcja może być niewystarczająca, a u innych nadmierna. Przed rozpoczęciem leczenia należy określić przyczyny niepłodności pary oraz ocenić przypuszczalne przeciwwskazania do zachodzenia w ciążę. W szczególności należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy i hiperprolaktynemii, oraz zastosować odpowiednie leczenie. Nie zaleca się wykorzystywania pomiarów uzyskanych za pomocą testów diagnostycznych innych niż ELECSYS AMH Plus immunoassay firmy Roche do ustalania dawki produktu leczniczego Rekovelletm, ponieważ aktualnie nie ma standaryzacji dostępnych testów AMH. U chorych poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych

może wystąpić powiększenie jajników oraz ryzyko rozwoju OHSS. Przestrzeżenie zaleceń dotyczących dawki produktu leczniczego Rekovelletm, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia minimalizuje częstość występowania takich zdarzeń.

W trakcie terapii produktem leczniczym Rekovelletm należy:

- ⊕ uważnie monitorować skuteczność leczenia i przerwać je, gdy jest już odpowiednia liczba pęcherzyków jajnikowych;
- ⊕ regularnie monitorować reakcje jajników z użyciem USG lub USG w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu w surowicy krwi;
- ⊕ uważnie i często monitorować rozwój pęcherzyków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia OHSS.

W *ChPL Rekovelletm* wskazano, że podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Rekovelletm w czasie 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem, przedstawionym w module dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

4.7. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z treścią *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 roku* [27], obecnie produkt leczniczy Rekovelletm nie jest finansowany w Polsce.

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna jako produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

4.8. Umiejscowienie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odnaleziono zaleceń odnoszących się bezpośrednio do folitropiny delta. Substancja czynna produktu leczniczego Rekovelletm należy do grupy: rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy. Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 3.7.1, w odnalezionych wytycznych klinicznych preparaty FSH uzyskane metodą rekombinacji genetycznej są zalecane w protokołach stymulacyjnych jako leki stymulujące wzrost pęcherzyków w jajnikach.

4.9. Rekomendacje finansowe

4.9.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁹ wydanych przez zagraniczne organizacje.

W tym celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rekovelletm (folitropina delta)¹⁰ w leczeniu chorych z populacji docelowej, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊕ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.awmsg.org/>;
- ⊕ CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊕ HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊕ NICE – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊕ PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.health.gov.au/>;

⁹ nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁰ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

- ⊗ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium – Szkockie Konsorcjum ds Leków*) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 3 dokumenty wydane przez zagraniczne organizacje dla folitropiny delta stosowanej w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

| Lek | Organizacja | Rok wydania |
|-------------------|-------------|-------------|
| Folitropina delta | AWMSG | 2017 [51] |
| | HAS | 2017 [52] |
| | SMC | 2017 [53] |

W 2017 HAS wydał pozytywną rekomendację dla leku Rekovelle® w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. Komisja uznała, że faktyczna korzyść z ze stosowania produktu leczniczego Rekovelle® ma istotne znaczenie dla rozpatrywanego wskazania. Dwie pozostałe rekomendacje (AWMSG i SMC) były negatywne, ale powodem ich wydania były jedynie problemy natury formalnej, gdyż podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie złożył odpowiedniego wniosku.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla folitropiny delta stosowanej w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------|---|--|
| Folitropina delta | AWMSG 2017 | Negatywna | Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków | Lek nie może być zatwierdzony do stosowania w Walii w ramach publicznej służby zdrowia z powodu niezłożenia wniosku do AWMSG przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. |
| | HAS 2017 | Pozytywna | | Komisja uznała, że faktyczna korzyść z ze stosowania produktu leczniczego Rekovelle® ma istotne znaczenie dla rozpatrywanego wskazania. Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu leczniczego Rekovelle® do wykazu leków refundowanych i produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu i dawkach wymienionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. |
| | SMC 2017 | Negatywna | | Lek nie może być zarekomendowany do stosowania w Szkocji w ramach publicznej służby zdrowia, z powodu |

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|---------|---------------------------------------|---------------------|-----------|--|
| | | | | niezłożenia wniosku do SMC przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. |

Źródło opracowanie własne

4.9.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków u chorych poddanych technikom wspomaganego rozrodu. Łącznie odnaleziono 5 dokumentów.

| Substancja czynna | Typ dokumentu, organ AOTMiT | Rok wydania |
|----------------------|-----------------------------|-------------|
| Folitropina alfa | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2014 [42] |
| Folitropina beta | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2014 [43] |
| Koryfolitropina alfa | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2014 [44] |
| Menotropina | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2014 [45] |
| Urofolitropina | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2014 [46] |

Wszystkie odnalezione rekomendacje dla leków stosowanych w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków były pozytywne. W uzasadnieniach wskazano, że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gonadotropin w omawianych wskazaniach. W rekomendacji dla koryfolitropiny alfa podkreślono, że rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników, bez wskazania na konkretną gonadotropinę.

Dodatkowo odnaleziono rekomendacje Prezesa AOTMiT dla tryptoreliny (Gonapeptyl Daily®) [48], ganireliksu (Orgalutran®) [49] oraz cetoreliksu (Cetrotide®) [50]. Leki te rekomendowane są do stosowania w kontrolowanej stymulacji jajników, jednak we wskazaniach innych niż wytworzenie mnogich pęcherzyków. Tryptorelina otrzymała pozytywną rekomendację we wskazaniu dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego u kobiet, u których dokonuje się

¹¹ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Ganireliks jest rekomendowany we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Cetroreliks zaś otrzymał pozytywną rekomendację we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Odnaleziono także wydaną w 2013 roku negatywną Rekomendację Prezesa AOTMiT dla agonisty gonadoliberyny – gosereliny (produkt leczniczy Zoladex®) we wskazaniu rozród wspomagany [47]. W uzasadnieniu wskazano, że w Polsce we wnioskowanym wskazaniu są dostępne tańsze schematy leczenia, o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej i o mniejszej liczbie powikłań.

Szczegółowy opis rekomendacji dotyczących opcji terapeutycznych stosowanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10.

Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|------------------|--|---------------------|---|---|
| Folitropina alfa | Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014 | Pozytywna | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kломifenu; ⊗ Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego; ⊗ W stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH. | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gonal-f® (roztwór do wstrzykiwań) we wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kломifenu; stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego; w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH, z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla wszystkich gonadotropin.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają dla wnioskowanych wskazań skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny alfa, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem technologii alternatywnych. Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również opinie ekspertów i francuskie rekomendacje finansowe. Dodatkowo w większości krajów europejskich, dla których otrzymano informację od Wnioskodawcy, lek jest finansowany ze środków publicznych.</p> <p>Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady Przejrzystości, zwraca uwagę na możliwość nadużywania refundacji leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.</p> <p>Prezes przychyliła się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej zasadności wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców.</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|----------------------|--|---------------------|--|---|
| Folitropina beta | Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014 | Pozytywna | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu; ⊗ Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu. | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Puregon® (folitropina beta) w wymienionych wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu, brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.</p> <p>Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwraca uwagę na duże obciążenie budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku we wskazaniu: brak owulacji.</p> <p>Prezes Agencji podzielając zdanie Rady zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.</p> |
| Koryfolitropina alfa | Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014 | Pozytywna | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu. | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Elonva® we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę. Prezes Agencji, podzielając zdanie Rady Przejrzystości, zwraca uwagę na możliwość nadużywania refundacji leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|----------------|--|---------------------|--|--|
| | | | | Pozaustrojowego na lata 2013-2016". W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu. |
| Menotropina | Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014 | Pozytywna | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach ART | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Menopur® (menotropina) we wskazaniu Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach ART.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Menopur® w wymienionym wskazaniu, z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART.</p> <p>Prezes Agencji sugeruje wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMiR, ESHRE, NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gonadotropin we wnioskowanym wskazaniu.</p> |
| Urofolitropina | Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014 | Pozytywna | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Stymulacja wielopęcherzykowa u chorych poddawanych ART; ⊗ Brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników) u chorych, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu. | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fostimon® (urofolitropina); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m. + 1 ml rozpuszczalnika; we wskazaniach stymulacja wielopęcherzykowa u chorych poddawanych ART, brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników) u chorych, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu z ryczałtowym poziomem odpłatności dla chorego, w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich gonadotropin.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają dla wnioskowanych wskazań skuteczność i bezpieczeństwo urofolitropiny, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem aktualnie nierefundowanych rekombinowanych gonadotropin. Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również opinie ekspertów i francuskie rekomendacje finansowe. Dodatkowo w większości krajów</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|---------|--|---------------------|-----------|---|
| | | | | <p> europejskich, dla których otrzymano informację od Wnioskodawcy, lek jest finansowany ze środków publicznych.</p> <p> Prezes Agencji, dzieląc zdanie Rady Przejrzystości, zwraca uwagę na możliwość nadużywania refundacji leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wyżej wymienionego programu.</p> <p> Prezes przychyliła się do sugestii Rady Przejrzystości dot. zasadności wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na trudności w oszacowaniu wielkości populacji świadczeniobiorców.</p> |

Źródło: opracowanie własne

5. Komparatory

5.1. Przedstawienie technologii opcjonalnych i uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [29] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [33] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W odnalezionych wytycznych klinicznych (rozdział 3.7.1) wskazano, że w analizowanym wskazaniu tj. w procesie stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, należy zastosować gonadotropiny. Wytyczne odnoszą się do leków z grupy gonadotropin w sposób ogólny, nie precyzując zaleceń względem poszczególnych substancji czy sposobu uzyskania gonadotropin (za pomocą rekombinacji genetycznej lub z moczu kobiet po menopauzie).

Zgodnie z treścią *Obwieszczenia MZ* [27] obecnie w analizowanym wskazaniu finansowane w Polsce w ramach grupy limitowej *Hormony płciowe – gonadotropiny*, są następujące substancje czynne:

- ⊗ **folitropina alfa** – we wskazaniu: „kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mJ.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli”;
- ⊗ **folitropina beta** – we wskazaniu: „kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków,

rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli”;

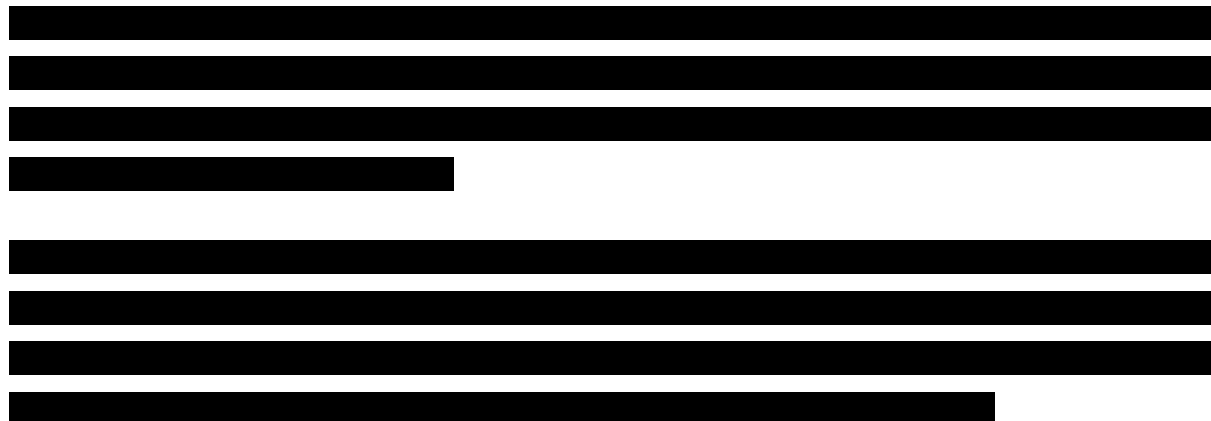
- ⊗ **koryfolitropina alfa** – we wskazaniu: „kontrolowana hiperstymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem – refundacja do 3 cykli”;
 - ⊗ **menotropina** – we wskazaniu „kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli”;
 - ⊗ **urofilitropina** – we wskazaniu „kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli”.
-

W stymulacji jajników finansowane są też w Polsce następujące substancje:

- a) progesteron (Luteina®) – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj. m.in. we wskazaniu wspomagająco w leczeniu bezpłodności np. w technikach wspomaganego rozrodu [8];
- b) goserelina (np. Zoladex®) – w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykl;
- c) tryptorelina (Gonapeptyl Daily®) – w desensybilizacji przysadki mózgowej i zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników - refundacja do 3 cykl;
- d) ganireliks (Orgalutran®) – we wskazaniu zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykl;
- e) cetoreliks (Cetrotide®) – we wskazaniu zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykl.

Wymienione substancje czynne są stosowane w innej fazie stymulacji jajników niż gonadotropiny, w związku z tym nie są technologią alternatywną dla ocenianej interwencji. Taki sam wniosek przedstawiony został przez Analityków AOTMiT w *Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Menopur® stosowanego we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego* [1].

AOTMiT [2] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.



5.2. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji uznanych za komparatory dla folitropiny delta analizowanym wskazaniu, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

Tabela 11.
Charakterystyka substancji czynnych rozważanych, jako komparatory dla produktu leczniczego Rekovel® w analizowanym wskazaniu (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomu odpłatności)

| Substancja czynna | Charakterystyka | Sposób finansowania i poziom odpłatności |
|-------------------|--|---|
| Folitropina alfa | <p>Postać i dawka: produkt leczniczy Gonal-f®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. /1,5 ml (66 µg/1,5 ml) .</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny Kod ATC: G03GA05</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 20 października 1995 r. Podmiot odpowiedzialny: Merck Serono Europe</p> <p>Działanie leku: Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia folitropiną alfa jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.</p> <p>Zarejestrowane wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; ⊗ Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego, takich jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojazdowodowe podanie gamet oraz dojazdowodowe podanie zygoty; ⊗ Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH, folitropina alfa podawana jest w skojarzeniu z hormonem luteinizującym; ⊗ Stymulacja spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym, folitropina alfa jest stosowana jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową. | <p>Finasowanie w ramach: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</p> <p>Wskazania objęte refundacją: Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia ze</p> |

| Substancja czynna | Charakterystyka | Sposób finansowania i poziom odpłatności |
|-------------------|---|--|
| | <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</p> <p>W przypadku kobiet poddanych stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu, najczęściej podawane jest 150 j.m. do 225 j.m. folitropiny alfa na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego. Dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając 450 j.m. na dobę. W celu uzyskania ostatecznej odpowiedzi lub dojrzałości pęcherzyków w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanego hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.</p> <p>Produkt Gonal-f® przeznaczony jest do podawania podskórnego.</p> | <p>znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH – refundacja do 3 cykli</p> <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p> <p>Grupa limitowa: Hormony płciowe - gonadotropiny</p> |
| Folitropina beta | <p>Postać i dawka: produkt leczniczy Puregon®, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m.</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny.</p> <p>Kod ATC: G03GA06</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 3 maja 1996 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited</p> <p>Działanie leku: FSH jest hormonem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie FSH jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od stężenia FSH zależy również liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Produkt leczniczy Puregon® można, zatem stosować w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków oraz wytwarzania steroidów w wybranych przypadkach nieprawidłowej czynności gonad. Ponadto, produkt leczniczy Puregon® może być używany by pobudzić rozwój mnogich pęcherzyków jajnikowych w programach wspomaganego rozrodu. Po leczeniu produktem leczniczym Puregon® zazwyczaj podaje się hCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału mejozy oraz pęknięcia pęcherzyka.</p> <p>Zarejestrowane wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ Brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu; ⊛ Kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu; ⊛ Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadyzmu hipogonadotropowego. <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania: W kontrolowanej hiperstymulacji jajników zalecaną dawką początkową jest 100-225 j.m., stosowane przez przynajmniej cztery dni. Następnie</p> | <p>Finasowanie w ramach: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</p> <p>Wskazania objęte refundacją: Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli</p> <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p> <p>Grupa limitowa: Hormony płciowe - gonadotropiny</p> |

| Substancja czynna | Charakterystyka | Sposób finansowania i poziom odpłatności |
|-----------------------------|--|--|
| | <p>dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia. Produkt leczniczy Puregon® należy podawać domięśniowo lub podskórnie, powoli, aby uniknąć bólu w czasie wstrzyknięcia i zminimalizować wyciek z miejsca podania.</p> | |
| <p>Koryfolitropina alfa</p> | <p>Postać i dawka: Produkt leczniczy Elonva®, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny.</p> <p>Kod ATC: G03GA09</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 25 stycznia 2010 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited</p> <p>Działanie leku: Koryfolitropina alfa została opracowana, jako długotrwały stymulant pęcherzyka jajnikowego o takim samym profilu farmakodynamicznym jak rekombinowane FSH, ale o wyraźnie dłuższym czasie trwania aktywności FSH. Dzięki zdolności do inicjowania i podtrzymywania wzrostu wielu pęcherzyków jajnikowych przez cały tydzień pojedyncze wstrzyknięcie podskórne zalecanej dawki preparatu Elonva® może zastąpić pierwsze siedem wstrzyknięć jakiegokolwiek preparatu rekombinowanego FSH podawanego codziennie w cyklu leczenia kontrolowanej stymulacji jajników. Długi czas trwania aktywności FSH osiągnięto poprzez dodatnie peptydu karboksy-końcowego podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej do łańcucha β ludzkiego FSH. Koryfolitropina alfa nie wykazuje żadnej wewnętrznej aktywności LH/hCG.</p> <p>Zarejestrowane wskazanie: Produkt leczniczy Elonva® wskazany jest w kontrolowanej stymulacji jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie Technika Wspomagane Rozrodu.</p> <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania: U kobiet o masie ciała ≤60 kilogramów należy podać pojedynczą dawkę 100 mikrogramów. Natomiast w przypadku kobiet o masie ciała >60 kilogramów pojedyncza dawka wynosi 150 mikrogramów. W 1. dniu stymulacji preparat Elonva® należy podawać w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego, najlepiej w ścianę brzucha, we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięczkowego. Stymulacja dzień 8: siedem dni po podaniu preparatu Elonva®, leczenie można kontynuować, podając codziennie wstrzyknięcia rekombinowanego hormonu folikulotropowego, aż do osiągnięcia kryteriów zainicjowania ostatecznej fazy dojrzewania komórek jajowych (3 pęcherzyki ≥ 17 mm). Dawka dobową rekombinowanego FSH może zależeć od odpowiedzi jajników. U chorych z prawidłową odpowiedzią na leczenie zalecana dawka dobową wynosi 150 j.m.</p> | <p>Finasowanie w ramach: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</p> <p>Wskazania objęte refundacją: Kontrolowana hiperstymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem – refundacja do 3 cykli</p> <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p> <p>Grupa limitowa: Hormony płciowe - gonadotropiny</p> |

| Substancja czynna | Charakterystyka | Sposób finansowania i poziom odpłatności |
|-------------------|---|---|
| | <p>rekombinowanego FSH. W zależności od odpowiedzi jajników można ominąć dawkę rekombinowanego FSH przypadającą w dniu podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej. Zgodnie z ogólną zasadą przyjmuje się, że pęcherzyki osiągają odpowiedni etap rozwoju zazwyczaj około dziewiątego dnia leczenia (przedział czasowy wynosi od 6 do 18 dni). Z chwilą, gdy co najmniej 3 pęcherzyki osiągną średnicę ≥ 17 mm, należy jeszcze tego samego dnia lub najpóźniej w dniu następnym podać jednorazowo we wstrzyknięciu od 5000 do 10 000 j.m. hCG w celu pobudzenia ostatecznego dojrzewania oocytów. Sposób podawania: podskórnie.</p> | |
| Urofolitropina | <p>Postać i dawka: produkt leczniczy Fostimon®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 75 j.m./fiolkę + 1 ml rozpuszczalnika Grupa farmakoterapeutyczna: Gonadotropiny. Kod ATC: G03GA04 Data dopuszczenia do obrotu: 30.04.2004 r. Podmiot odpowiedzialny: IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L. Działanie leku: Substancja czynna produktu leczniczego Fostimon® to w wysokim stopniu oczyszczony ludzki hormon folikulotropowy, uzyskany z ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny. Główne działanie FSH polega na pobudzaniu rozwoju i dojrzewania pęcherzyków Graafa. Zarejestrowane wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem kłomifenu; • Stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomagananiu rozrodu. <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</p> <p>Stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomagananiu rozrodu. Obniżenie progu przysadkowego w celu usunięcia wzrostu endogennego LH i kontroli tonicznego poziomu LH jest teraz zwykle uzyskiwane przez podanie skojarzone hormonu uwalniającego gonadotropiny. W zwykle stosowanym postępowaniu, podawanie produktu leczniczego Fostimon® rozpoczyna się około dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a obydwie kursy należy kontynuować, aż do uzyskania odpowiednio rozwiniętego pęcherzyka. Na przykład po dwóch tygodniach stosowania produktu obniżającego próg przysadkowy, dawka 150 – 225 j.m. podawana jest przez siedem dni; następnie dawka jest dostosowana do odpowiedzi pacjenta na leczenie. Postępowanie alternatywne w celu uzyskania jajczkowania mnogiego polega na podaniu 150 do 225 j.m. FSH na dobę poczynając od drugiego lub trzeciego dnia cyklu. Leczenie kontynuowane jest aż do uzyskania rozwiniętych pęcherzyków (ocenione w badaniu stężenia estradiolu i (lub) badaniu USG) z dawką dostosowaną do reakcji</p> | <p>Finasowanie w ramach: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wskazania objęte refundacją: Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania(hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mj./ml w 2-3 dniu cyklu lub AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania(hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mj./ml w 2-3 dniu cyklu lub AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli Poziom odpłatności: Ryczałt Grupa limitowa: Hormony płciowe - gonadotropiny</p> |

| Substancja czynna | Charakterystyka | Sposób finansowania i poziom odpłatności |
|-------------------|--|---|
| | <p>pacjentki (zazwyczaj dawka nie większa niż 450 j.m. na dobę). Odpowiedni rozwój pęcherzyków następuje zazwyczaj około dziesiątego dnia leczenia (od 5 do 20 dnia).</p> <p>W momencie uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie, po 24 do 48 godzinach od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Fostimon® należy dokonać pojedynczego wstrzyknięcia od 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG w celu spowodowania ostatecznego powstania dojrzałego pęcherzyka. Pojawienie się komórki jajowej następuje 34-35 godzin później.</p> <p>Sposób podawania: Produkt leczniczy Fostimon® należy podawać domięśniowo lub podskórnio.</p> <p>Proszek powinien być rozpuszczony bezpośrednio przed wstrzyknięciem za pomocą dołączonego rozpuszczalnika.</p> | |
| Menotropina | <p>Postać i dawka: produkt leczniczy Menopur®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m. FSH + 1200 j.m. LH</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe - gonadotropiny.</p> <p>Kod ATC: G03GA02</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 6 września 2010 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Ferring GmbH</p> <p>Działanie leku: Produkt leczniczy Menopur® zawiera menotropinę o aktywności hormonu folikulotropowego i hormonu luteinizującego. Dodatkowo, w produkcie Menopur® obecna jest ludzka gonadotropina kosmówkowa - 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 leczniczego Menopur® w cyklach IVF/ICSI z desensybilizacją przysadki mózgowej są większe niż przy stosowaniu rekombinowanego FSH.</p> <p>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</p> | <p>Finasowanie w ramach: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</p> <p>Wskazania objęte refundacją: Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mj.m./ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia ze znacznym niedoborem LH, FSH – refundacja do 3 cykli.</p> |

| Substancja czynna | Charakterystyka | Sposób finansowania i poziom odpłatności |
|-------------------|--|--|
| | <p>konieczne jest duże stężenie androgenów w jądrach, co można uzyskać dzięki wstępnemu podawaniu hCG.</p> <p>Zarejestrowane wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu; ⊗ Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka, przeniesienie gamety do i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki; ⊗ Stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym; ⊗ Niepłodność u mężczyzn z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością gonad: w skojarzeniu z hCG w celu stymulacji spermatogenezy. <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</p> <p>U kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników: w protokole obejmującym desensybilizację przysadki mózgowej za pomocą agonisty GnRH, leczenie produktem leczniczym Menopur® należy rozpocząć około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. W protokole obejmującym desensybilizację przysadki mózgowej za pomocą antagonisty GnRH, leczenie produktem leczniczym Menopur® należy rozpocząć w 2. lub 3. dniu cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Menopur® wynosi od 150 j.m. FSH + 150 j.m. LH do 225 j.m. FSH + 225 j.m. LH na dobę przez co najmniej 5 pierwszych dni leczenia. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjentki. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 450 j.m. FSH + 450 j.m. LH. W większości przypadków nie zaleca się podawania produktu dłużej niż przez 20 dni.</p> <p>Gdy odpowiednia liczba pęcherzyków osiągnie właściwą wielkość, należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu do 10 000 j.m. hCG w celu wywołania ostatniej fazy dojrzewania pęcherzyków, przygotowującej do pobrania oocytu.</p> <p>Sposób podawania: podskórnie lub domięśniowo po rekonstytucji w dołączonym rozpuszczalniku.</p> | <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p> <p>Grupa limitowa: Hormony płciowe: Gonadotropiny</p> |

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Gonal-r®, ChPL Puregon®, ChPL Elonva®, ChPL Fostimon® i ChPL Menopur® oraz Obwieszczenia MZ [5, 6, 7, 9, 10, 27]

6. Niezaspokojone potrzeby chorych

Niepłodność jest poważnym problemem krajów rozwiniętych [37]. Zjawisko niepłodności nasila się od kilkudziesięciu lat, co jest najprawdopodobniej konsekwencją zmian współczesnego świata. Niepłodność jest szczególną jednostką chorobową, ponieważ dotyka młodych ludzi w okresie ich największej aktywności i wywiera silnie negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny, stan emocjonalny pary, jej funkcjonowanie społeczne i zawodowe [28]. U par starających się o dziecko obserwuje się wiele problemów na tle emocjonalnym i egzystencjalnym, zaburzenia w relacjach partnerskich, niepokój, frustrację, poczucie winy, stany depresyjne lub odmiennie – nadmierną aktywność zawodową i społeczną [21].

Dobór kontrolowanej stymulacji hormonalnej jajników w oparciu o ocenę rezerwy jajnikowej znacznie zwiększa szansę na odpowiednią odpowiedź organizmu chorej na leki [26].

Heterogeniczność odpowiedzi jajników na tą samą dawkę gonadotropin, ograniczona możliwość wykorzystania danych z wywiadu w przewidywaniu odpowiedzi jajników oraz ich niespójna interpretacja kliniczna i brak zwalidowanych algorytmów dawkowania, ograniczają skuteczną i bezpieczną stymulację [26]. Nieprawidłowa odpowiedź na stymulację może skutkować m.in. brakiem komórek jajowych do pobrania, uzyskaniem niedojrzałych komórek czy rozwojem OHSS [23]. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nieodpowiedniej odpowiedzi na stymulację wytyczne kliniczne zalecają dobór początkowej dawki gonadotropin indywidualnie do chorej, uwzględniając czynniki rokownicze [38].

W związku z powyższym omawianej populacji chorych istnieje potrzeba zindywidualizowania sposobu doboru początkowej dawki gonadotropin na podstawie czynników rokowniczych i markerów rezerwy jajnikowej [26].

Substancja aktywna w produkcie leczniczym Rekovel® tj. folitropina delta jest ludzkim rekombinowanym FSH należącym do farmakoterapeutycznej klasy gonadotropin. Folitropina delta otrzymywana jest z linii komórkowej ludzkiego płodu PER C6. W Polsce dostępne są inne rekombinowane FSH np. folitropina alfa i folitropina beta oraz ich preparaty biopodobne, otrzymywane z linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. Dostępny jest także FSH uzyskany z ludzkiego moczu menopauzalnego [11]. Folitropina delta ma inny profil glikolizacji niż inne rekombinowane FSH i podawana w równych dawkach (j.m.) indukuje wyższą odpowiedź jajników. Z tej przyczyny i biorąc pod uwagę potrzebę poprawy możliwości przewidywania odpowiedzi jajników, opracowany schemat dawkowania dla folitropiny delta,

dostosowany jest do poszczególnych chorych. Dawka zależy m.in. od masy ciała gdyż ta wpływa na ekspozycje na lek i stężenia AMH – dimerycznej glikoproteiny produkowanej przez komórki warstwy ziarnistej pęcherzyków antralnych. Stężenie AMH może obecnie być mierzone w surowicy krwi na podstawie automatycznego testu w dowolnym momencie cyklu menstruacyjnego i stanowić czynnik predykcyjny odpowiedzi jajników na COS. Opracowany schemat dawkowania ma na celu utrzymanie wskaźnika trwającej ciąży na takim poziomie jak w przypadku innych gonadotropin przy redukcji ryzyka wystąpienia nieprawidłowej odpowiedzi jajników (niewystarczającej i nadmiernej) i interwencji zapobiegających zespołowi hiperstymulacji jajników w porównaniu do ocenie stosowanych schematów dawkowania. Dawka dobrana na początku może być utrzymywana w czasie stymulacji bez konieczności jej dostosowywania [11, 26].

Zindywidualizowane dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm pozwala na wdrożenie spersonalizowanej opieki nad chorą, utrzymanie skuteczności leczenia i zwiększenie profilu bezpieczeństwa (zmniejszenie częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS). W leczeniu zaburzeń płodności, produkt leczniczy Rekovelletm jest pierwszym lekiem, w którym stosowany jest zindywidualizowany schemat dawkowania [26].

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z treścią Wytycznych AOTMiT [2], ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Zasadniczym problemem w kontrolowanej stymulacji owulacji jest zapewnienie odpowiedniej liczby materiału do przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego. Istotnym punktem końcowym wydaje się, zatem ocena liczby oocytów uzyskanych w wyniku stymulacji. Według danych literaturowych optymalnym wynikiem jest uzyskanie 8 - 14 oocytów [14].

Przy ocenie zapłodnienia pozaustrojowego należy również ocenić odsetek skutecznych zapłodnionych komórek jajowych i liczbę uzyskanych w ten sposób zarodków. Przy wprowadzeniu zarodka do jamy macicy istotnymi punktami końcowymi są częstość implantacji zarodka i częstości występowania ciąży oraz liczba żywych urodzeń. Istotnym elementem jest także analiza częstości niepowodzeń procedury, w tym częstość poronień, a także liczba ciąż mnogich [14].

Niezbędnym elementem oceny jest analiza częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, w szczególności częstości występowania zespołu hiperstymulacji jajników, częstości zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS oraz częstości powstawania przeciwciał anti-FSH [11].

W związku z powyższym zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy HTA m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- ⊗ liczba uzyskanych oocytów;
- ⊗ częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację (nadmierna lub niewystarczająca odpowiedź);
- ⊗ czas trwania stymulacji i całkowita dawka zastosowanej gonadotropiny;
- ⊗ jakość zarodków;
- ⊗ wskaźnik implantacji;
- ⊗ wskaźnik ciąży (ciąże trwające, ciąży, kliniczne);
- ⊗ odsetek zapłodnień;
- ⊗ poród żywego dziecka;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (z uwzględnieniem częstości występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników, częstości zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS, częstości powstawania przeciwciał anti-FSH oraz częstości występowania ciąży mnogiej).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W Analizie klinicznej, na podstawie odnalezionych badań, przedstawiony zostanie sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej punktów końcowych.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT [2] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji

długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona zostanie w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], *Rozporządzeniem 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 [29] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [17].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa w innych populacjach.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania folitropiny delta względem wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych. Natomiast w etapie II – przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów w populacji docelowej. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--------------------|---|---|
| Bazy główne | | |
| Populacja | Dorośle kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. | Niezgodna z kryteriami włączenia. |
| Interwencja | <u>Folitropina delta.</u> Zgodnie z ChPL Rekovelletm [11]: Dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm jest ustalane indywidualnie dla każdej chorej. W pierwszym cyklu leczenia, indywidualna dawka dobową będzie określana na podstawie stężenia AMH w surowicy krwi i masy ciała kobiety. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobową wynosi 12 mikrogramów niezależnie od masy ciała. Dla kobiet z AMH ≥15 pmol/l dawka dobową zmniejsza się od 0,19 µg/kg masy ciała do 0,10 µg/kg masy ciała w miarę zwiększającego się stężenia AMH. Produkt leczniczy Rekovelletm jest przeznaczony do podawania podskórnie, najlepiej w ścianę jamy brzusznej. | Inna niż wymieniona. |
| Metodyka | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich). Publikacje pełnotekstowe. | Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście. |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |

Źródło: opracowanie własne

Tabela 13.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--------------------|---|-----------------------------------|
| Bazy główne | | |
| Populacja | Dorośle kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków. | Niezgodna z kryteriami włączenia. |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|--|--|
| Interwencja | <p><u>Folitropina delta.</u> Zgodnie z ChPL Rekovelletm [11]: Dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm jest ustalane indywidualnie dla każdej chorej. W pierwszym cyklu leczenia, indywidualna dawka dobową będzie określana na podstawie stężenia AMH w surowicy krwi i masy ciała kobiety. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobową wynosi 12 mikrogramów niezależnie od masy ciała. Dla kobiet z AMH ≥15 pmol/l dawka dobową zmniejsza się od 0,19 µg/kg masy ciała do 0,10 µg/kg masy ciała w miarę zwiększającego się stężenia AMH. Produkt leczniczy Rekovelletm jest przeznaczony do podawania podskórnie, najlepiej w ścianę jamy brzusznej.</p> | Inna niż wymieniona. |
| Komparatory | <p>Substancje czynne, które obecnie są finansowane w Polsce w COS, w ramach grupy limitowej <i>Hormony płciowe – gonadotropiny</i> i są obecnie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w rozpatrywanej populacji: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, urofolitropina i menotropina.</p> | Niezgodne z założeniami. |
| | <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie, których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> | n/d |
| | <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych, (jeśli konieczne będzie włączenie badania jednoramiennego tj. nie zostaną odnalezione badania z grupą kontrolną).</p> | n/d |
| Punkty końcowe | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ liczba uzyskanych oocytów; ⊗ częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację (nadmierna lub niewystarczająca odpowiedź); ⊗ czas trwania stymulacji i całkowita dawka zastosowanej gonadotropiny; ⊗ jakość zarodków; ⊗ wskaźnik implantacji; ⊗ wskaźnik ciąży (ciąże trwające, cięższe kliniczne); ⊗ odsetek zapłodnień; ⊗ poród żywego dziecka; ⊗ profil bezpieczeństwa (z uwzględnieniem częstości występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników i częstości zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS, częstości powstawania przeciwciał anti-FSH oraz częstości występowania ciąży mnogiej). | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. |
| Metodyka | <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.</p> | Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków. |
| | <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.</p> | |
| | <p>Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).</p> | |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------|--|--|
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |
| | Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. <u>Komentarz:</u> Abstrakty konferencyjne będą włączane tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy lub będą stanowiły jedyne dostępne źródło danych dla badań spełniających kryteria włączenia, ale nieopublikowanych w pełnym tekście. | Niezgodne z założonymi. |

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [2], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukana zostanie baza CRD (ang. *Centre for Reviews and Dissemination* – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

¹² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji istnieją dwa badania spełniające kryteria włączenia do analizy tj. badanie *ESTHER-1* (publikacja *Nyboe Andersen 2017*) i *ESTHER-2* (abstrakt konferencyjny *Buur Rasmussen 2016*). Badanie *ESTHER-1* jest to badanie III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającego, prowadzone z udziałem 1 326 dorosłych kobiet poddanych kontrolowanej stymulacji jajników. Badanie to umożliwia bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta podawanej w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania względem folitropiny alfa w populacji chorych analizowanej w niniejszym raporcie. Badanie *ESTHER-2* to badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny immunogenności folitropiny delta i folitropiny alfa na podstawie obecności przeciwciał anty-FSH (pierwszorzędowy punkt końcowy). Udział w badaniu *ESTHER-2* oferowano kobietom, u których nie osiągnięto trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce folitropiny delta (produkt leczniczy Rekovelletm) u dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu rozwoju mnogich pęcherzyków.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Rekovelletm względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [33] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [29].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do

warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rekovel®, stosowanego u dorosłych kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników i finansowanego w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece, na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Rekovel® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której produkt leczniczy Rekovel® będzie stosowany w rozpatrywanej populacji docelowej i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej Analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rekovel® w przedstawionym wskazaniu.

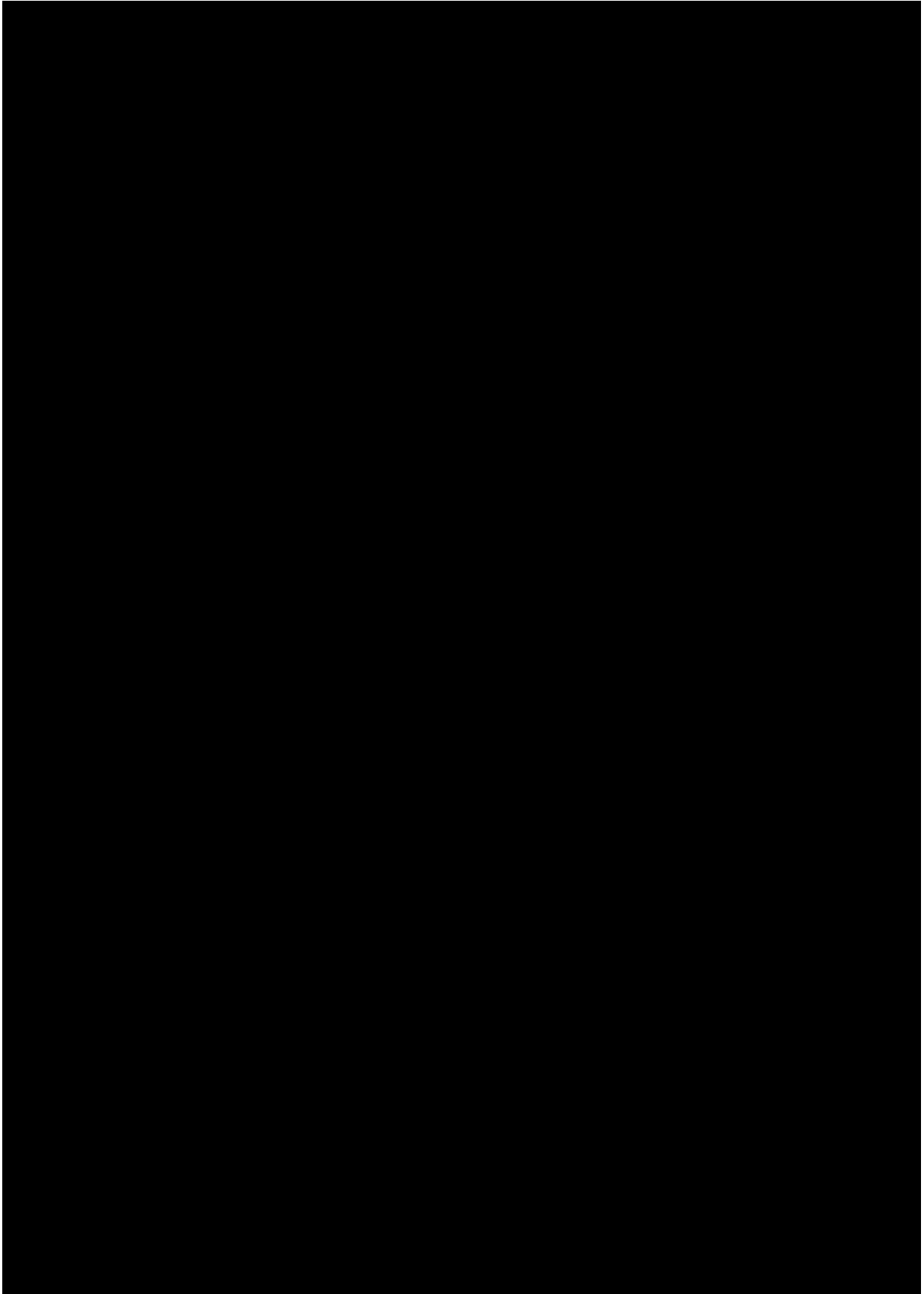
10. Załączniki

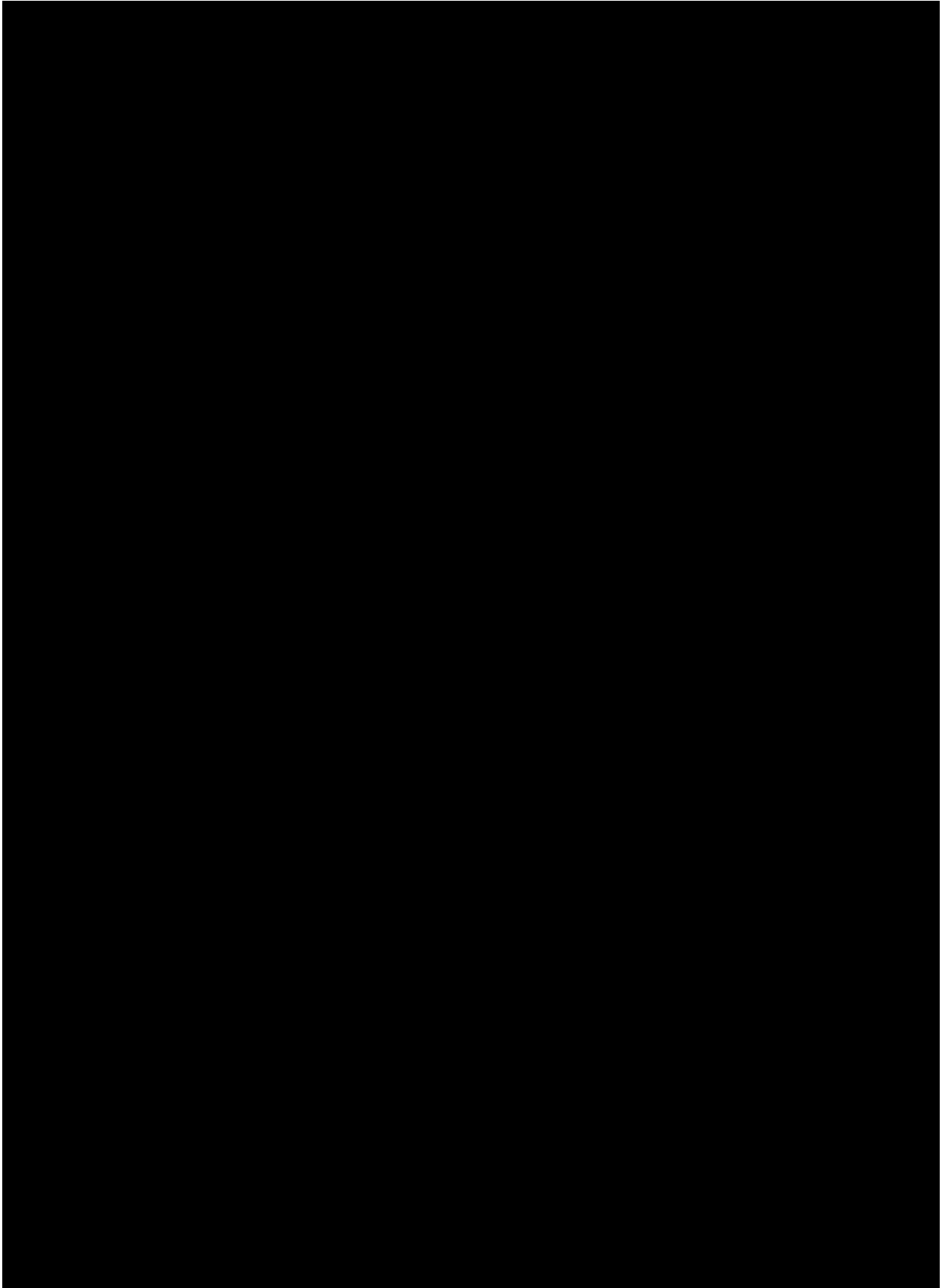
[Redacted]

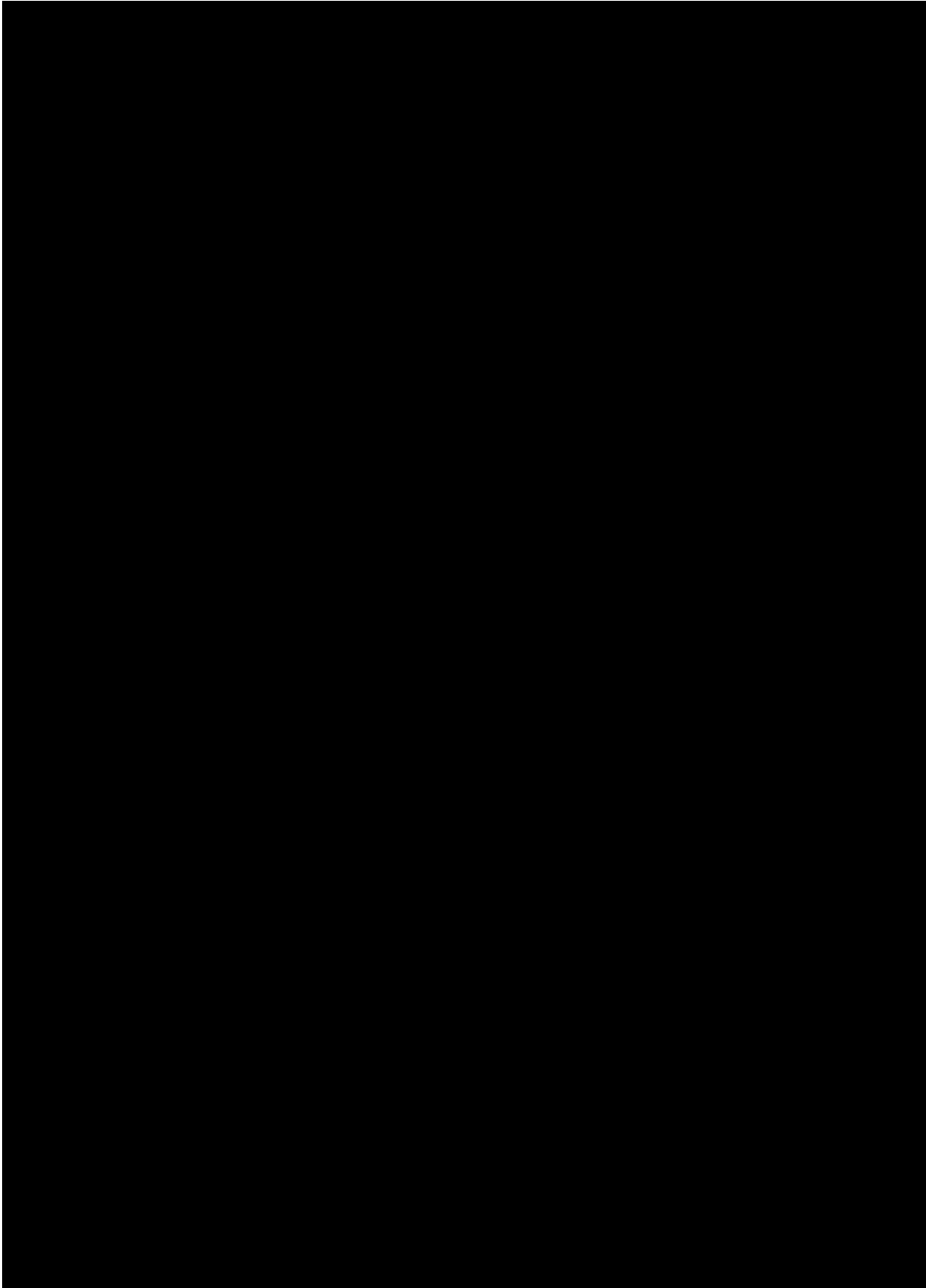
[Redacted]

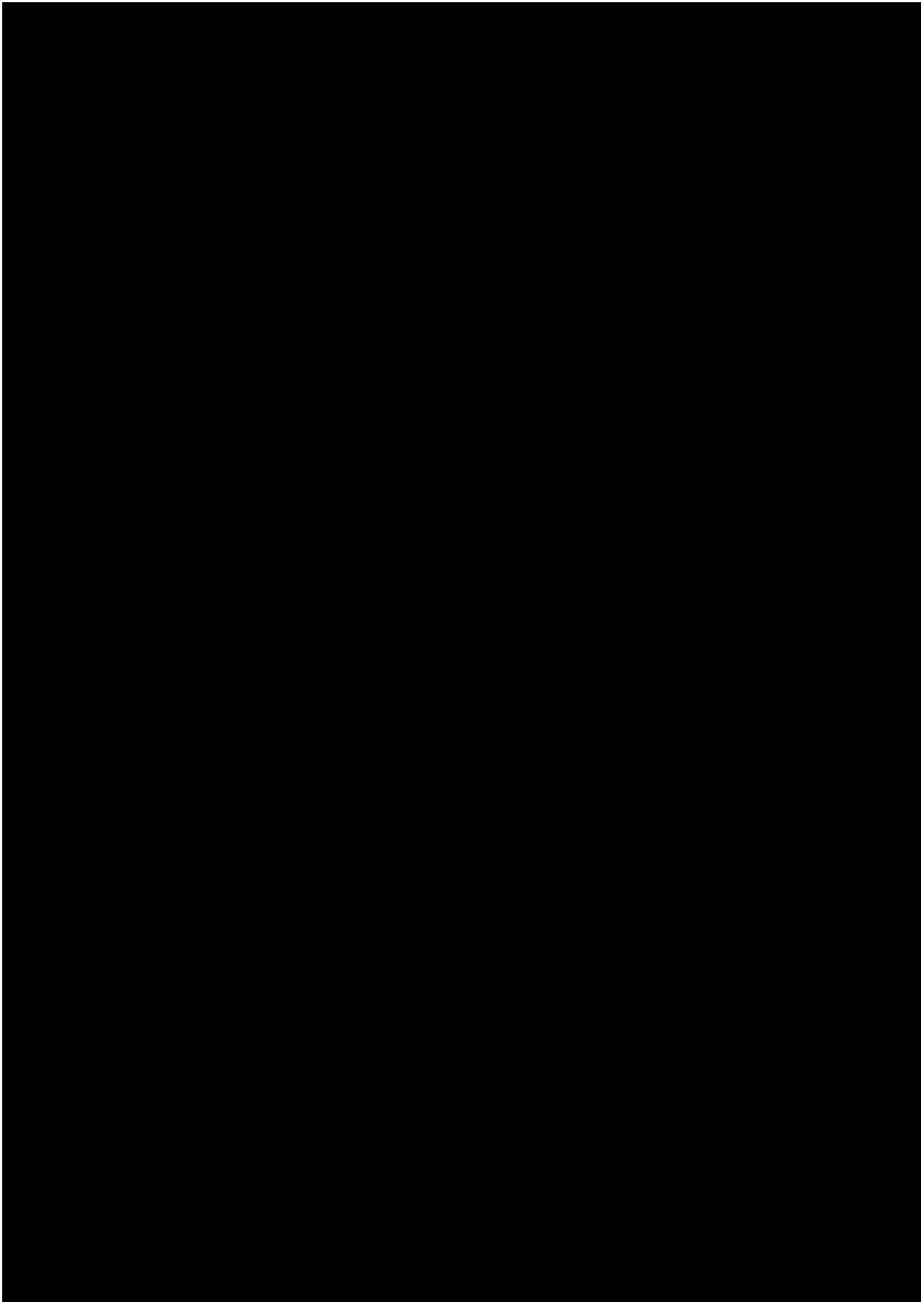
[Redacted]

[Redacted]







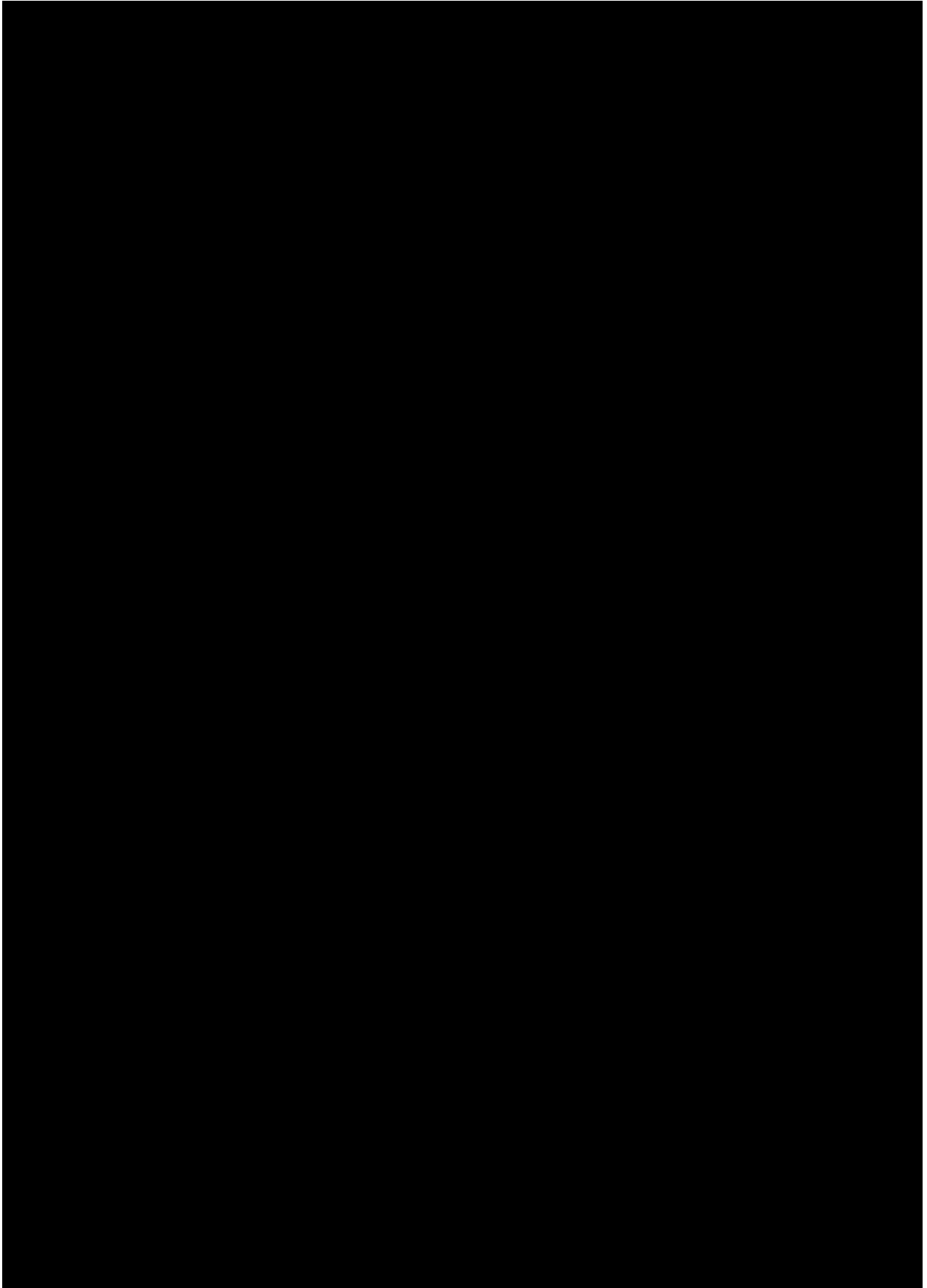


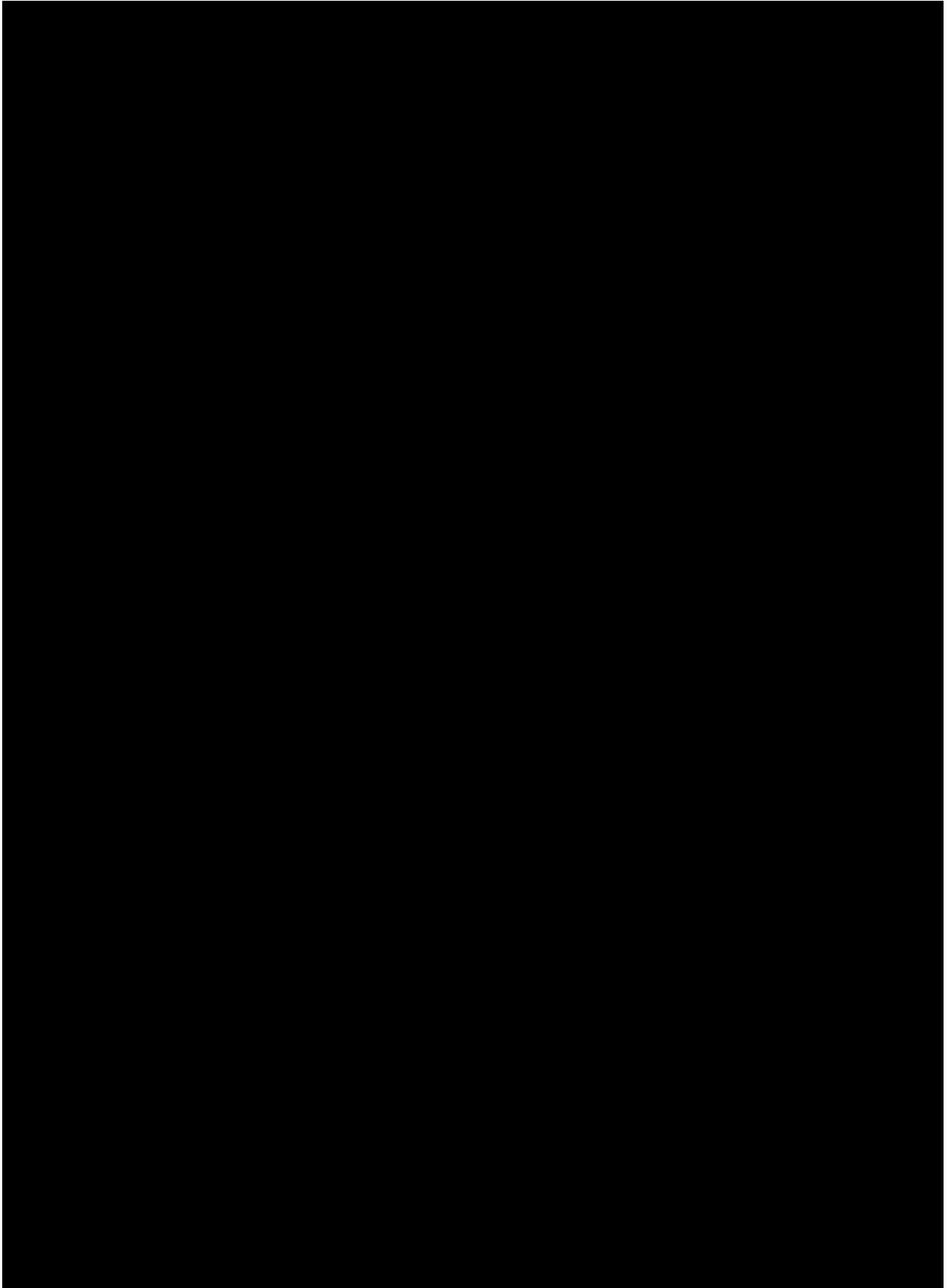
[Redacted text block]

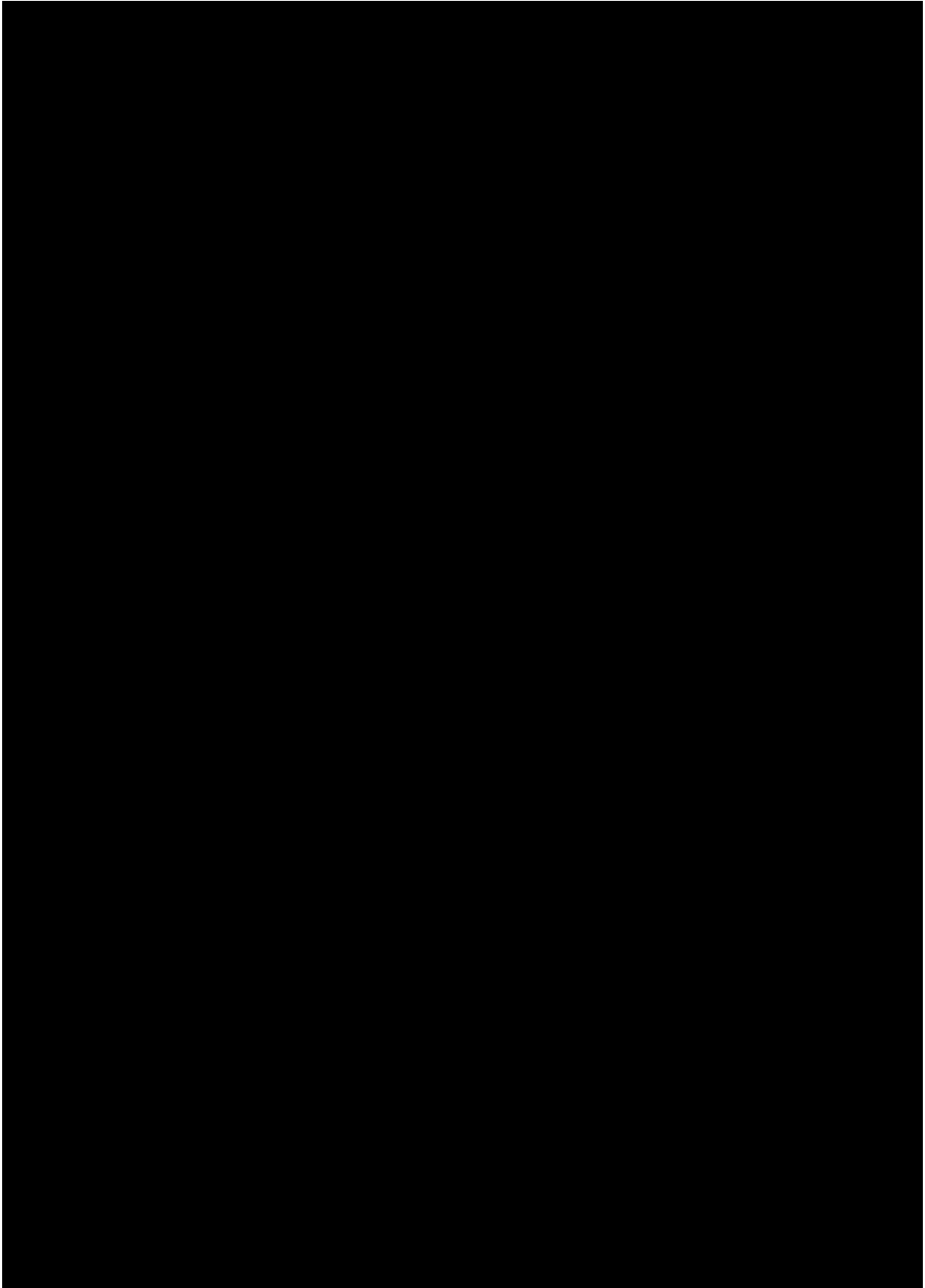
[Redacted text block]

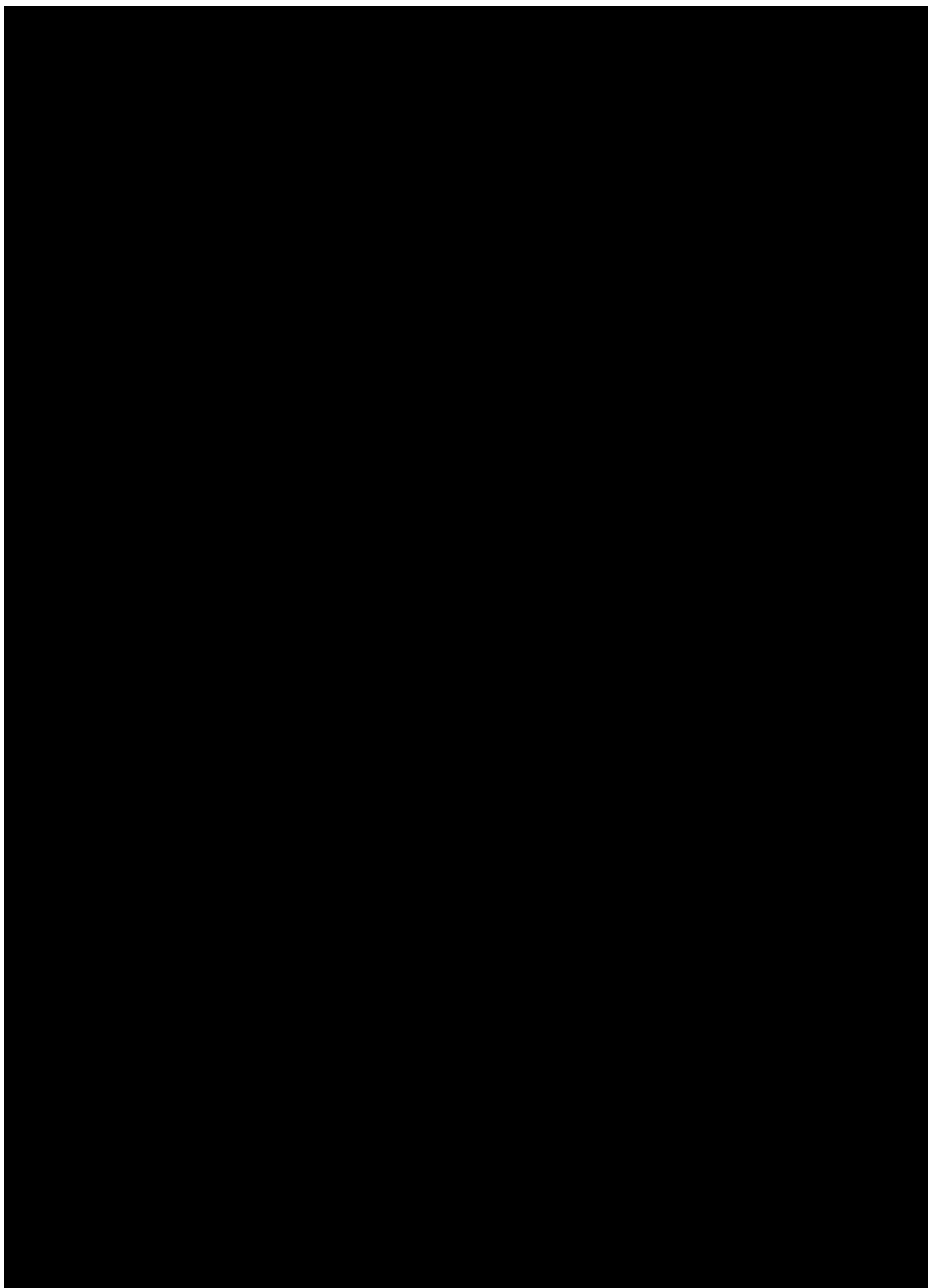
[Redacted text block]

[Large redacted text block]







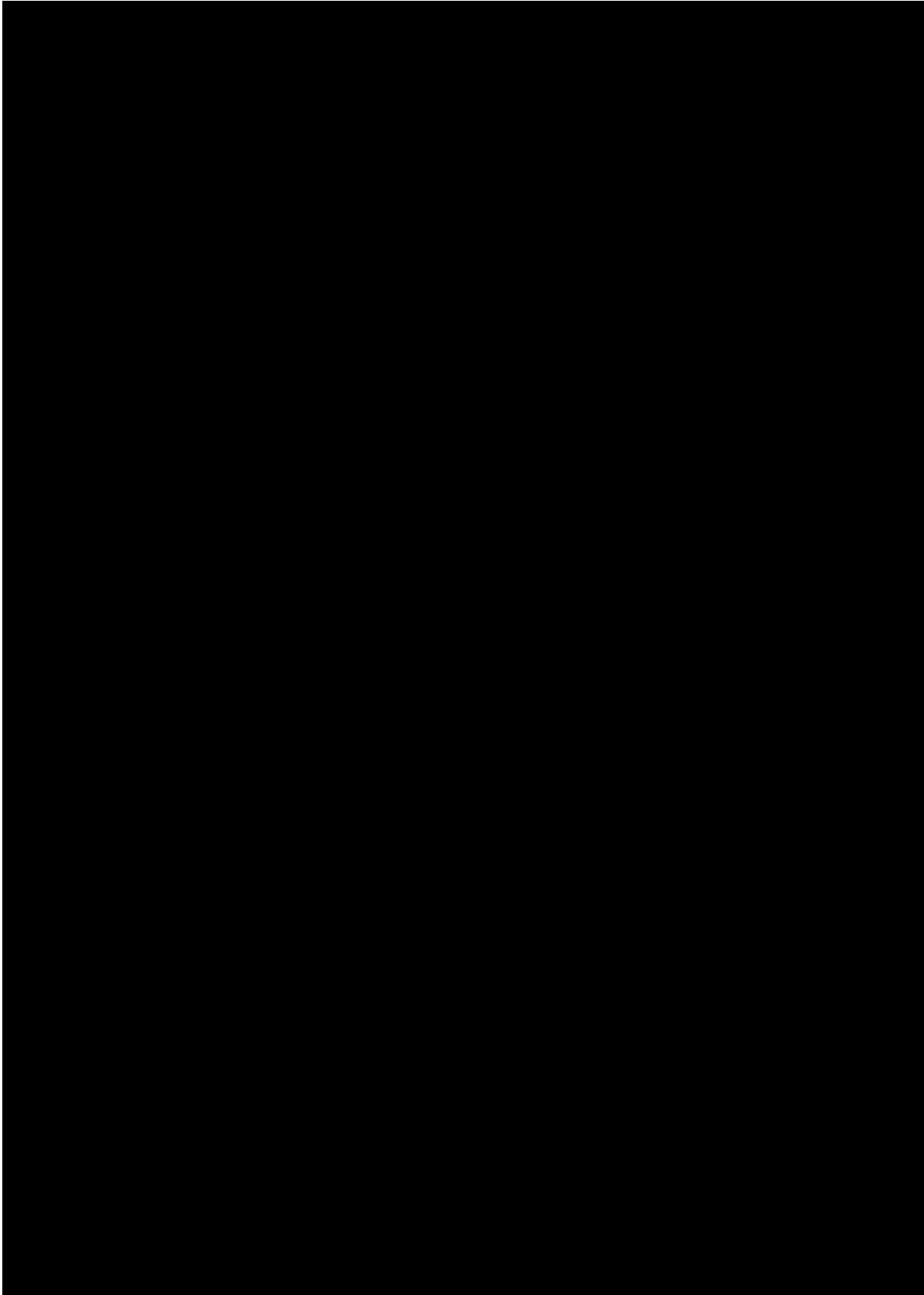


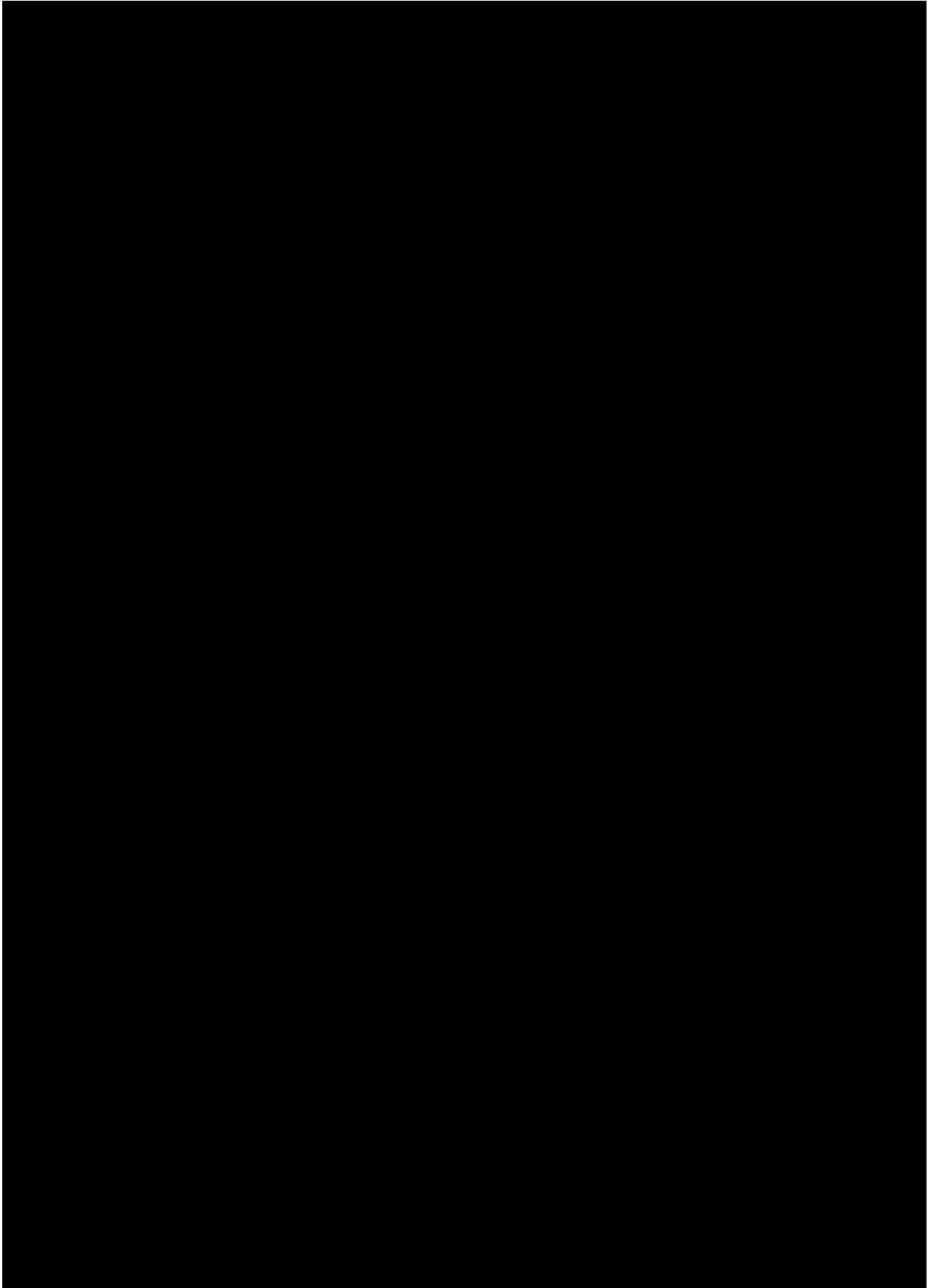
[Redacted text block]

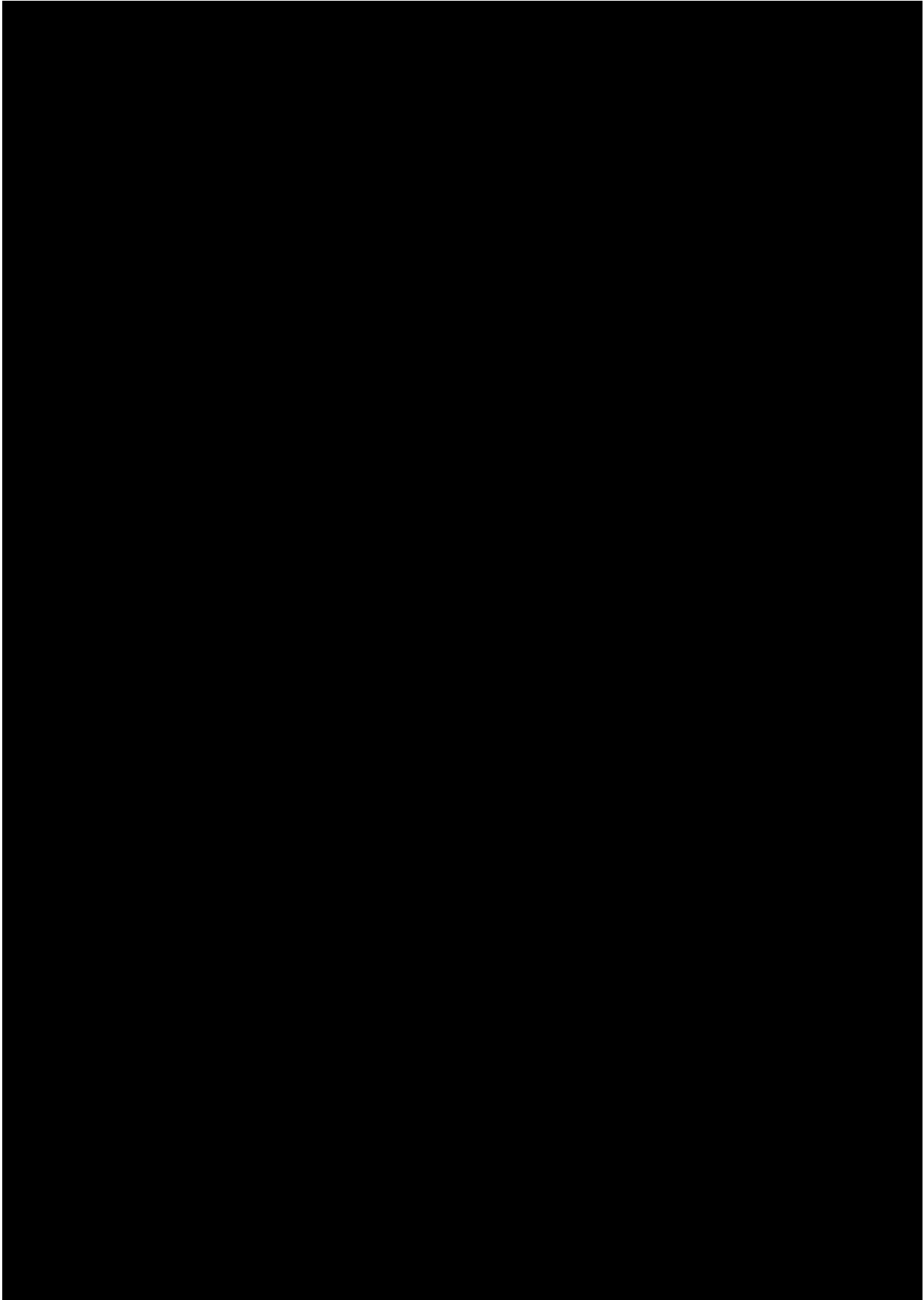
[Redacted text block]

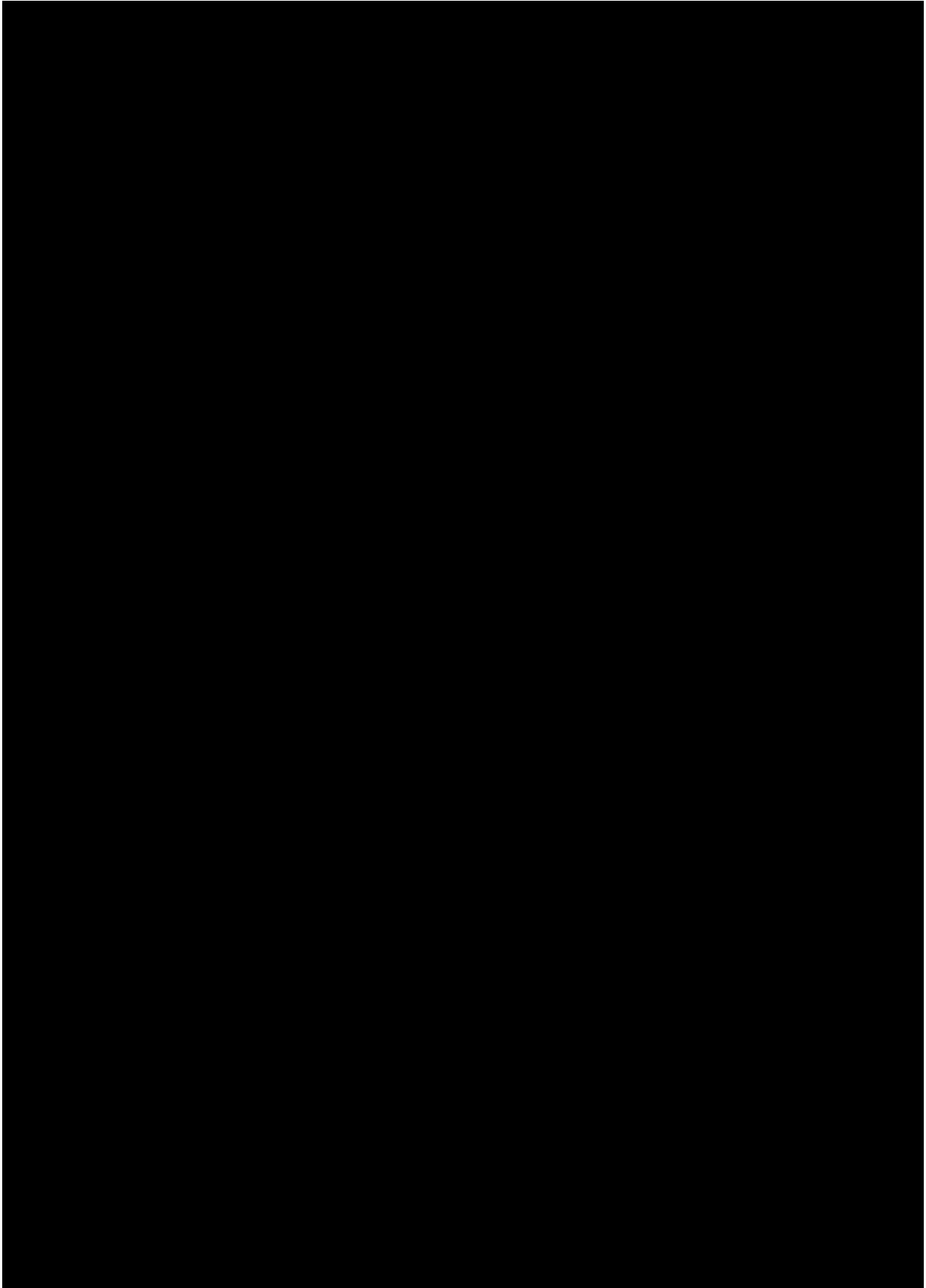
[Redacted text block]

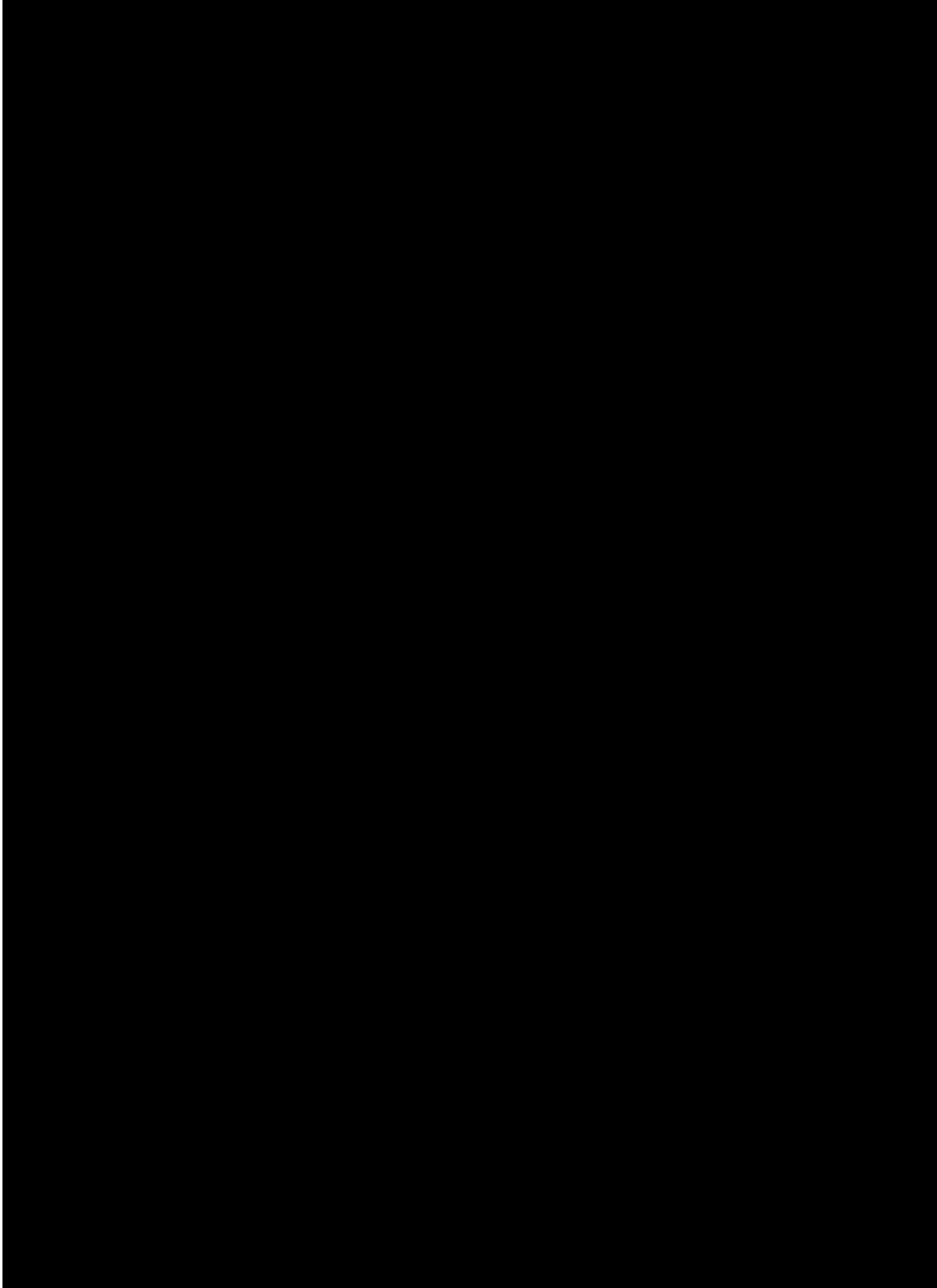
[Large redacted text block]

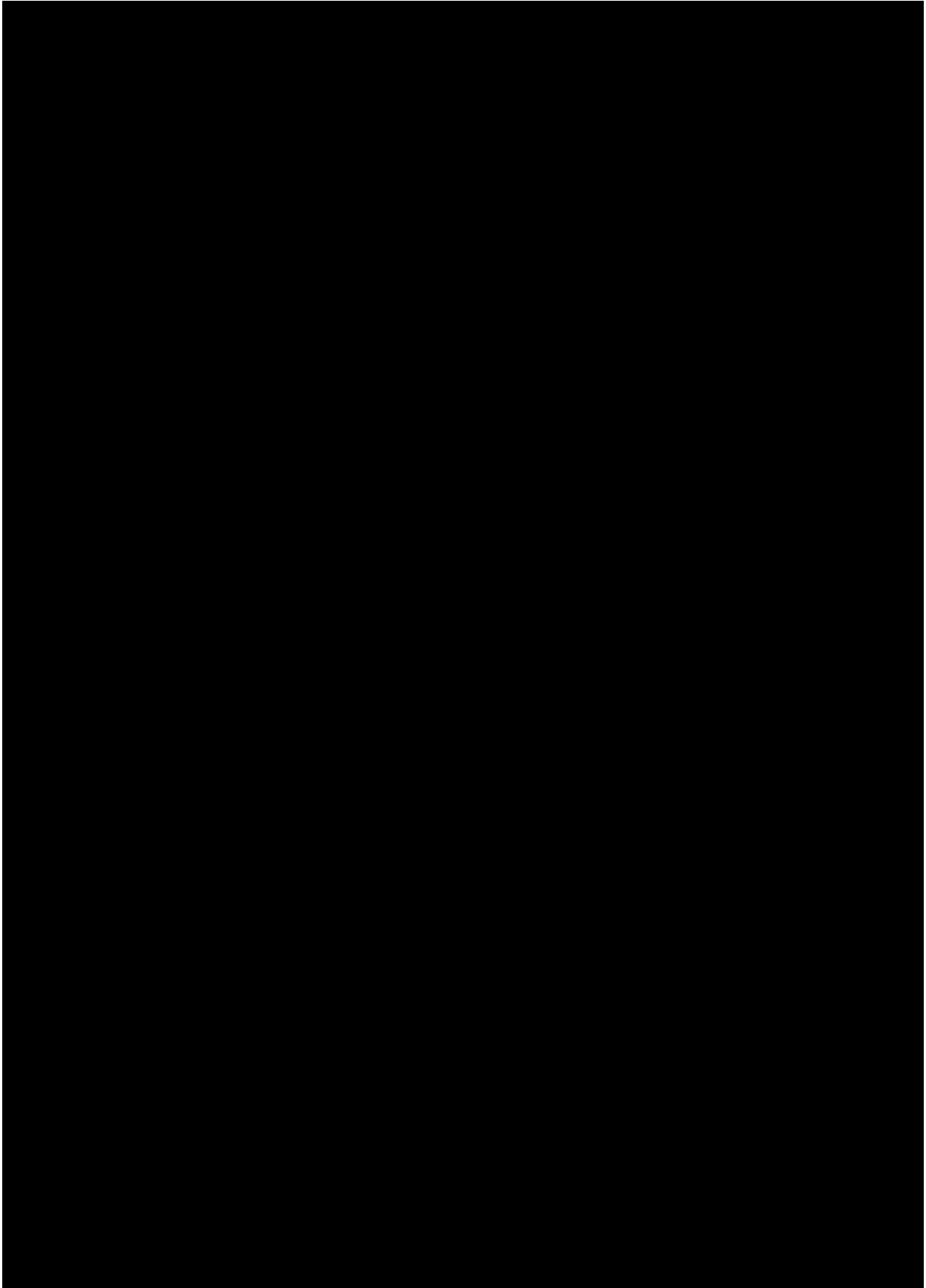


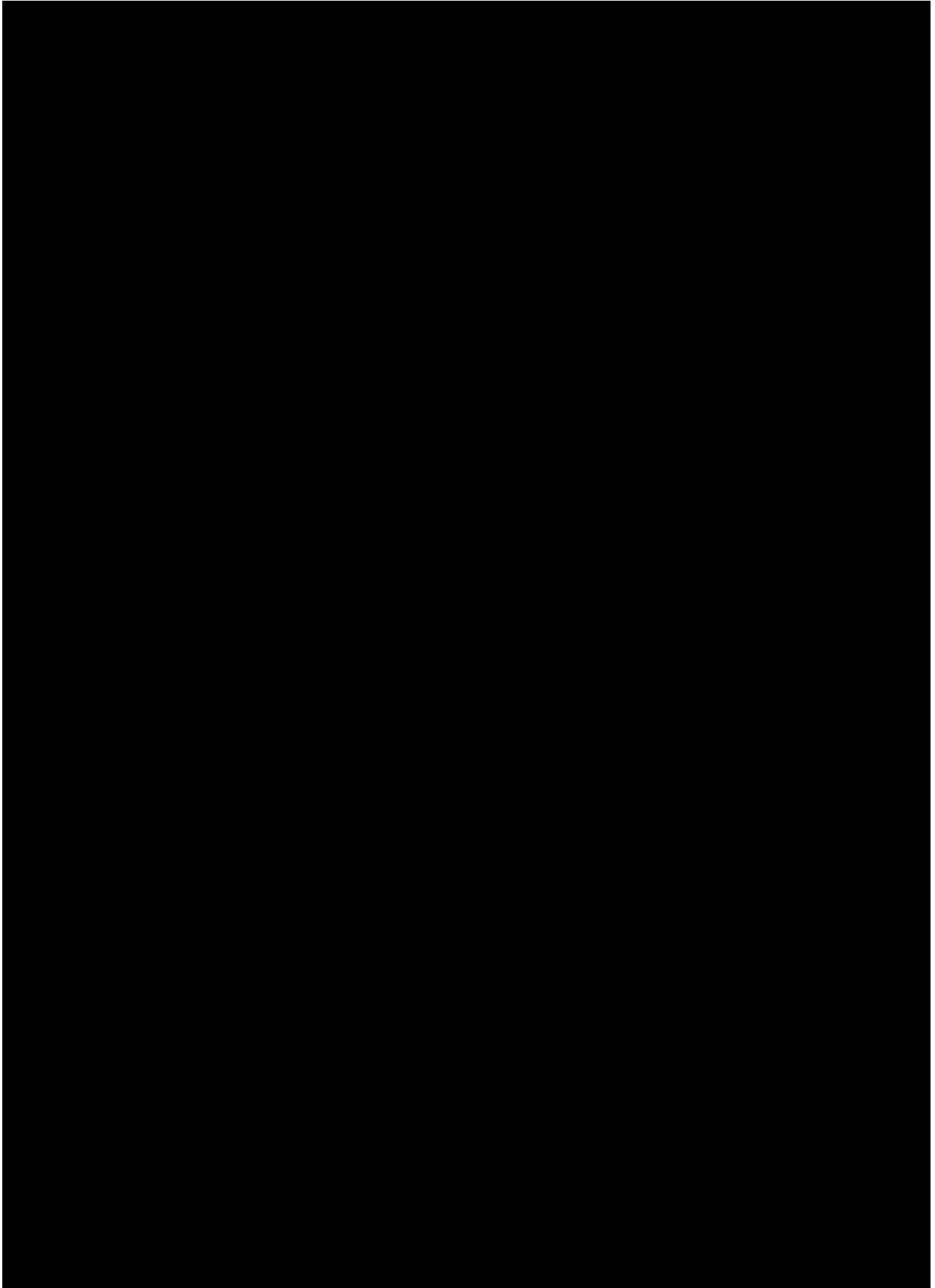


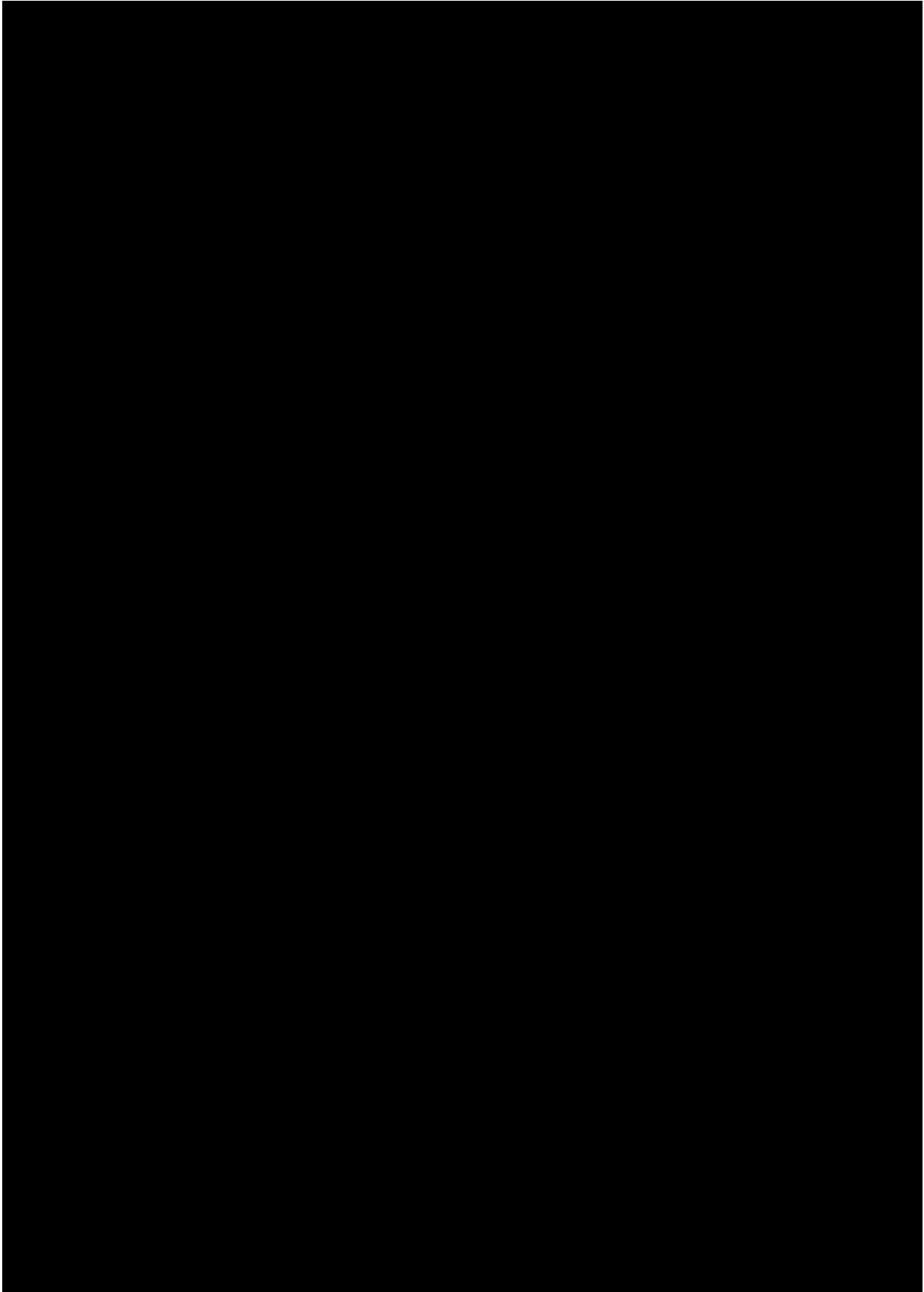


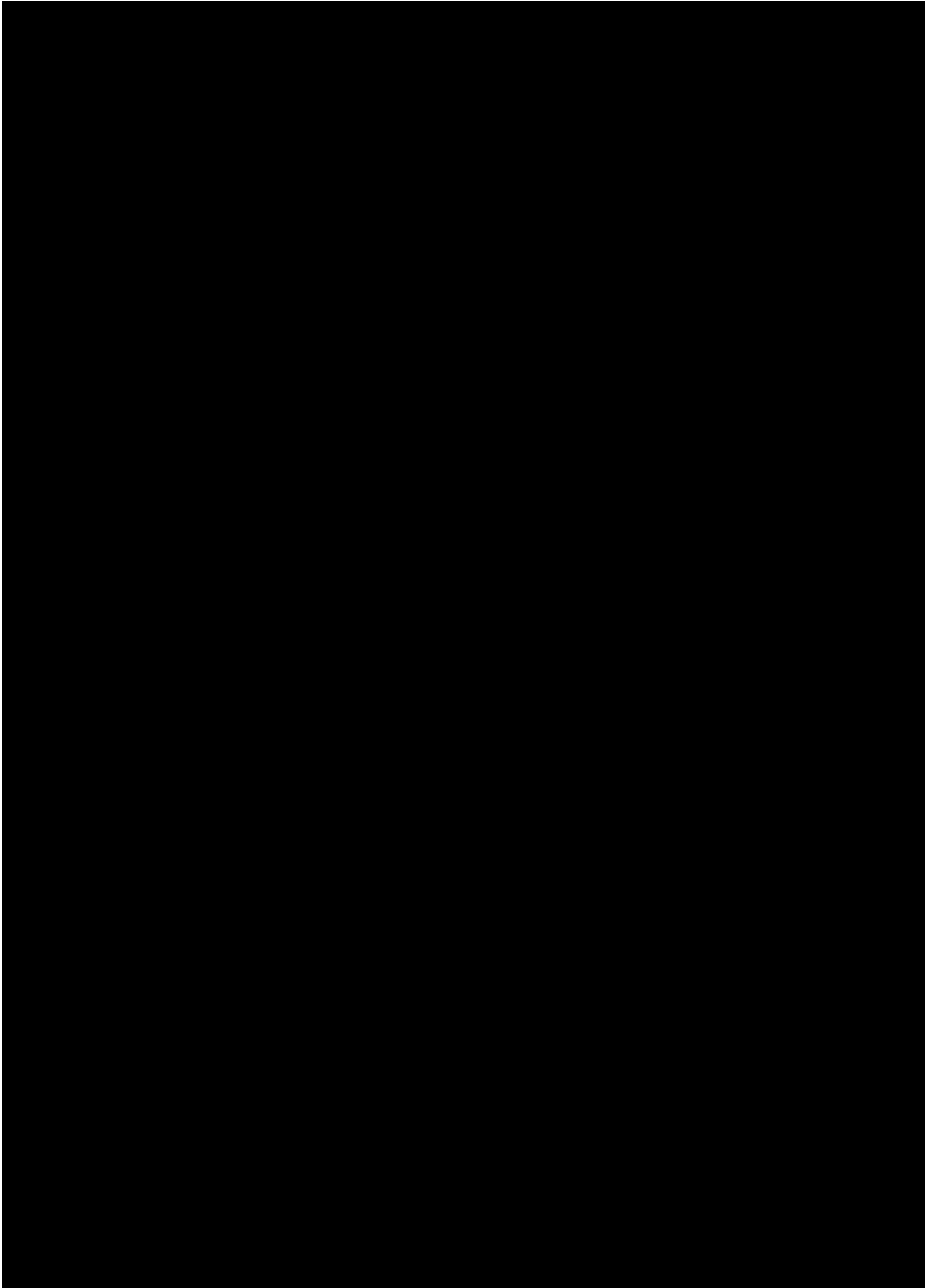


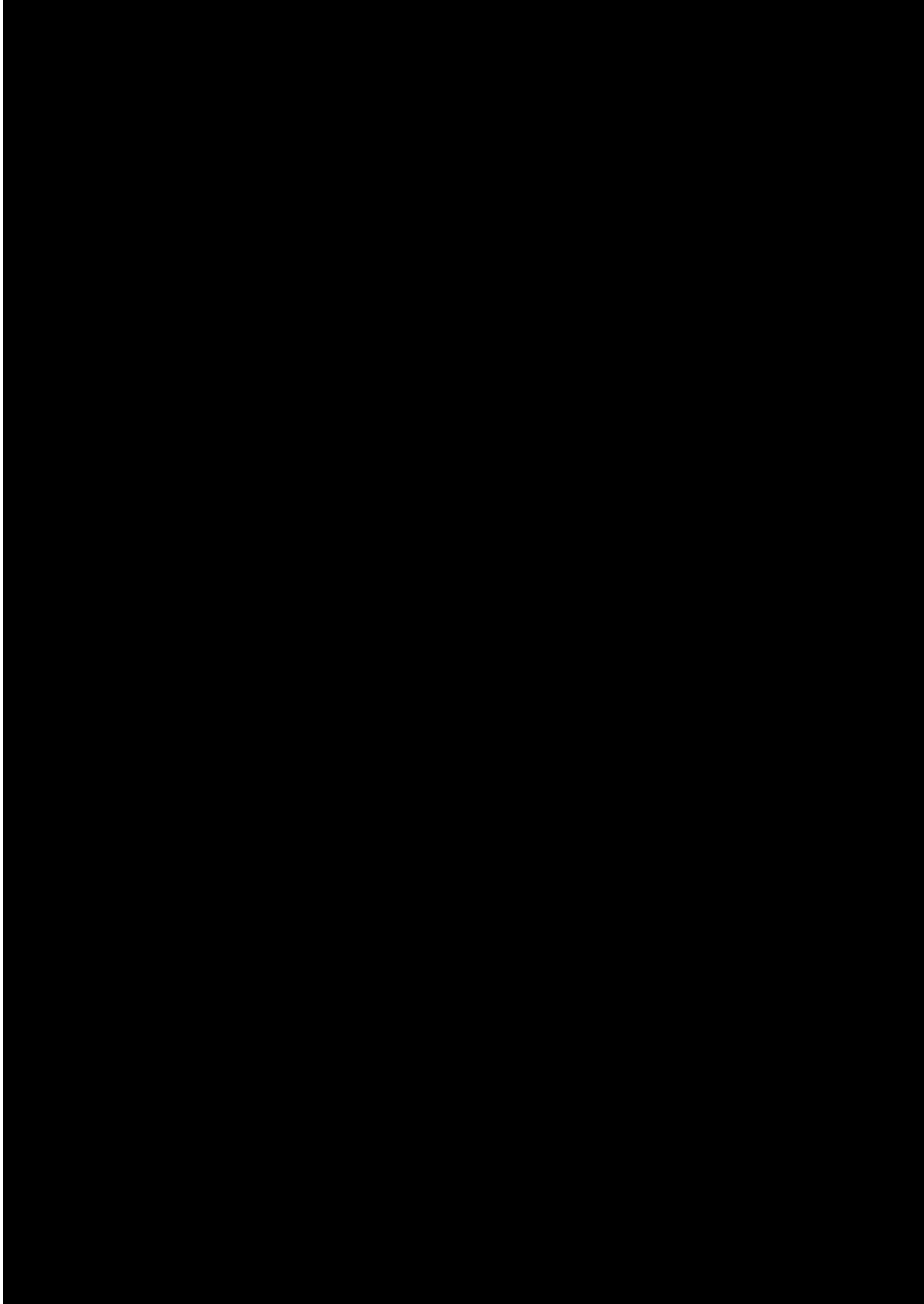


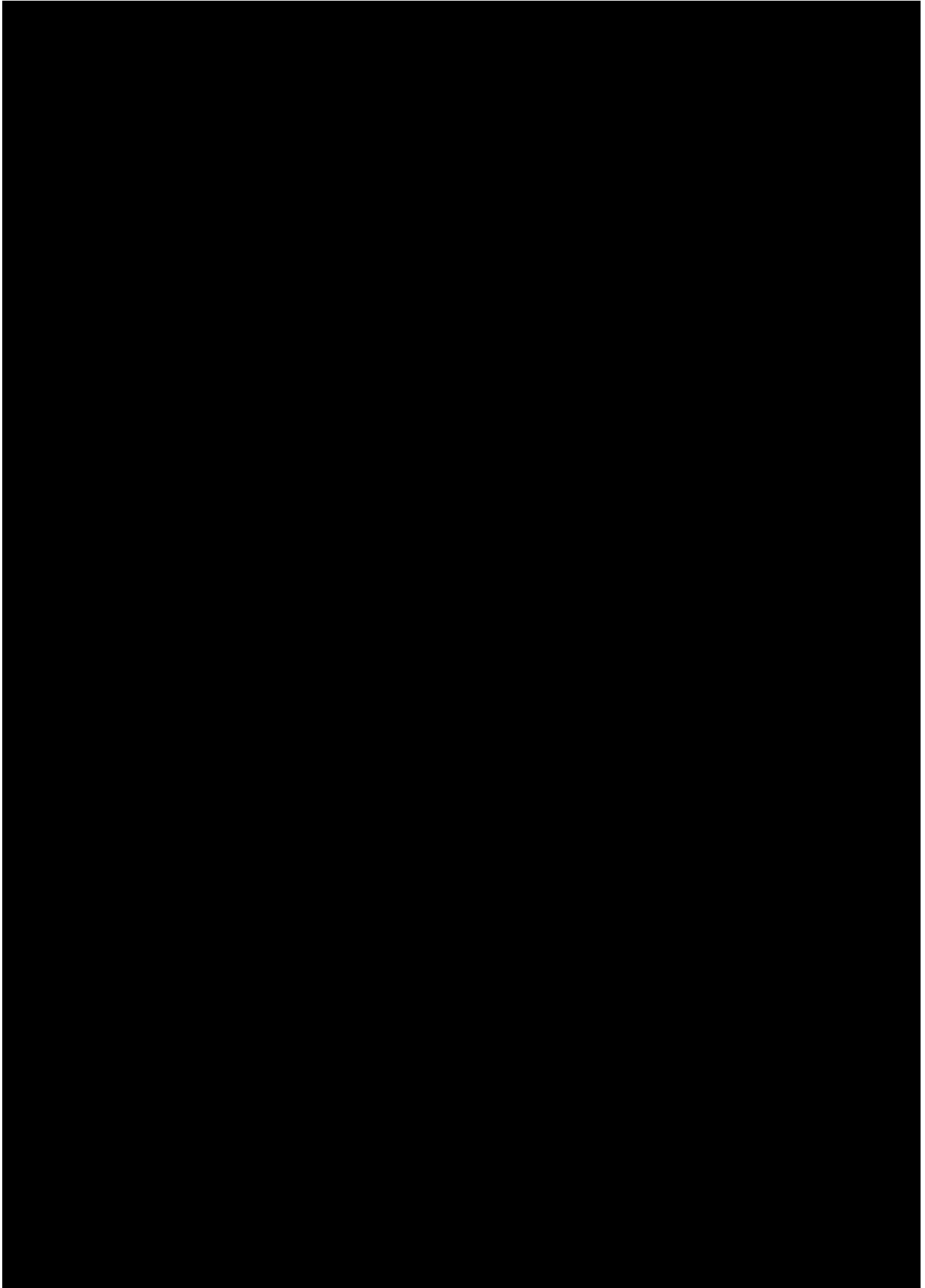


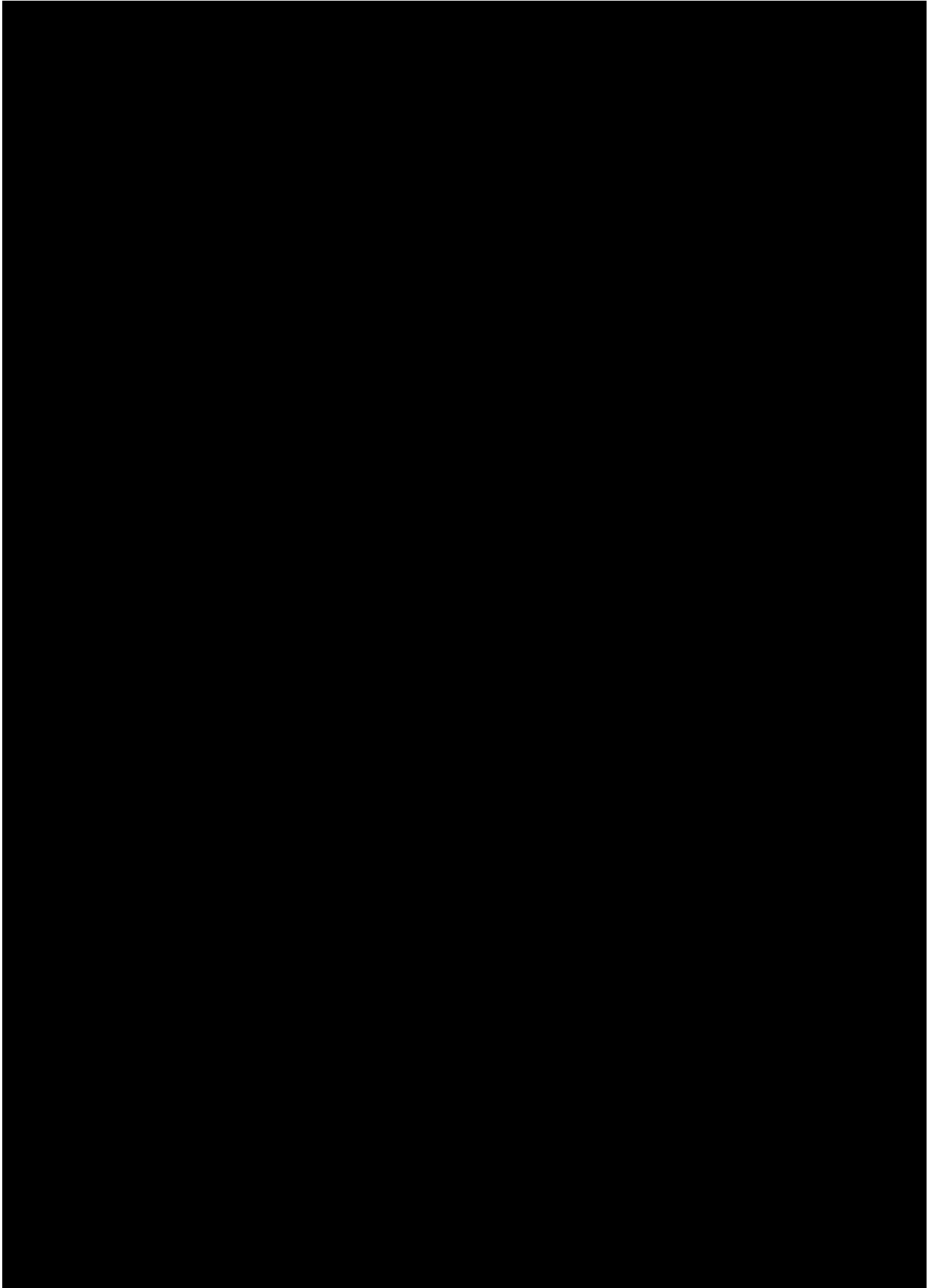


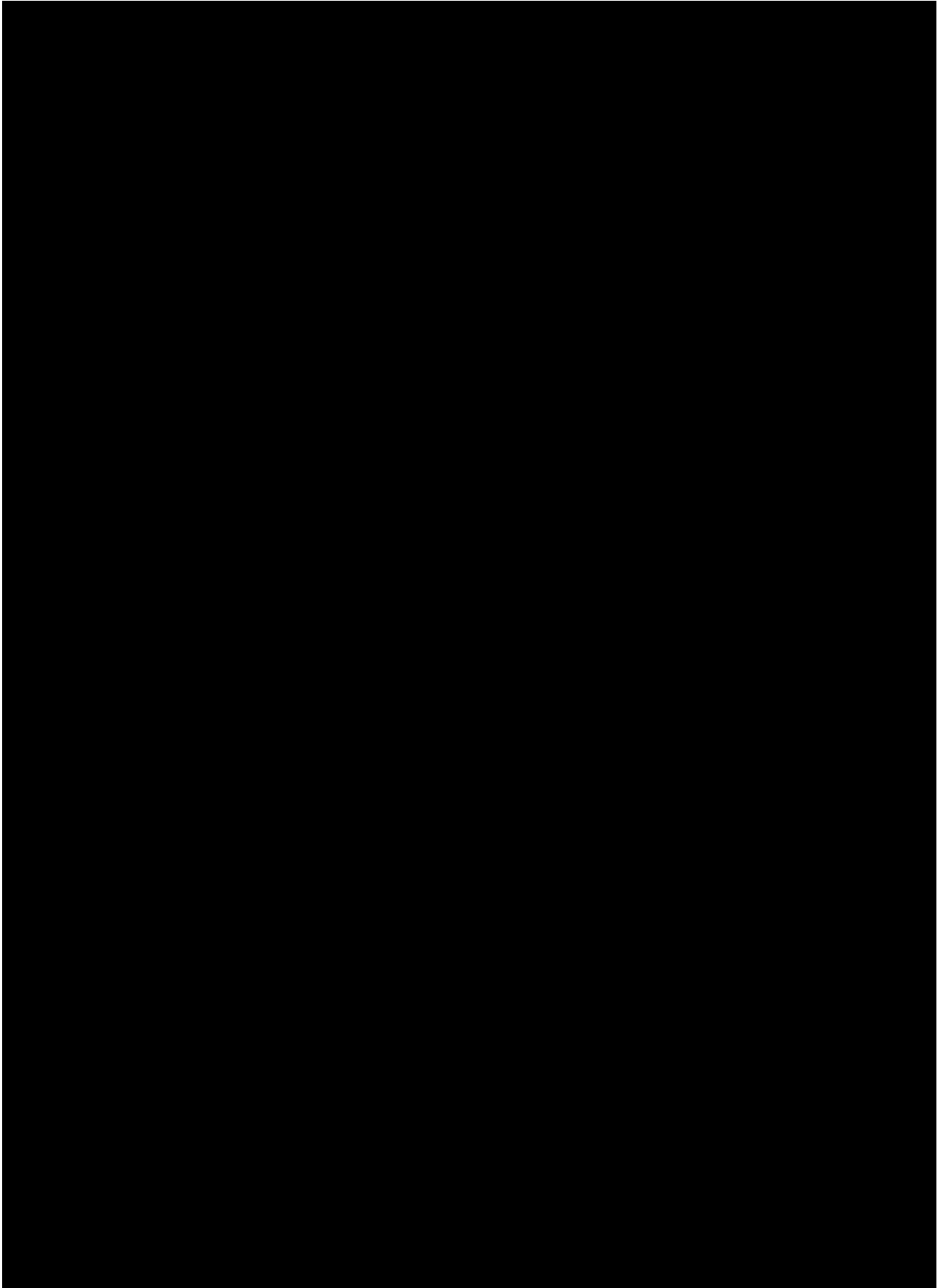


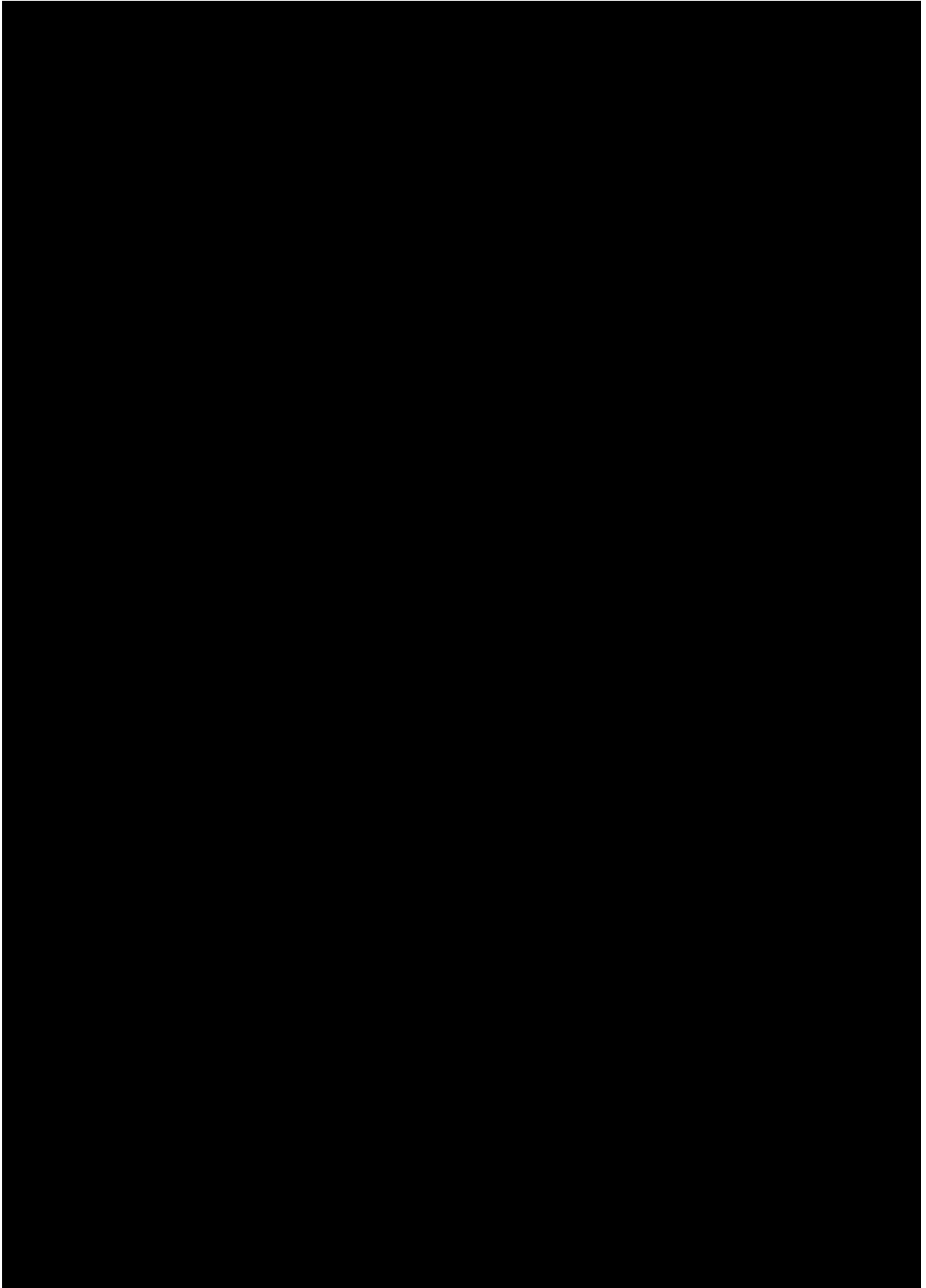




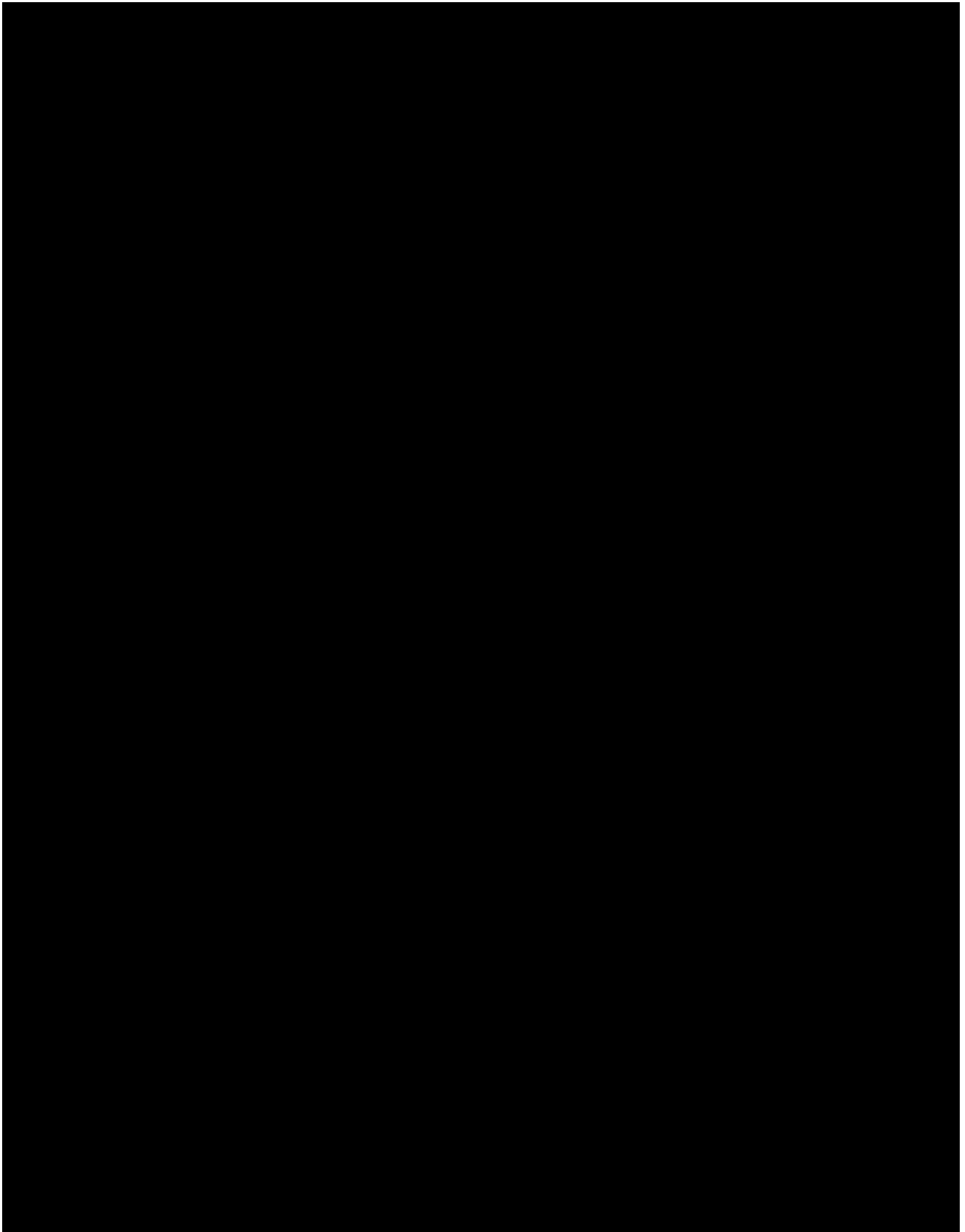


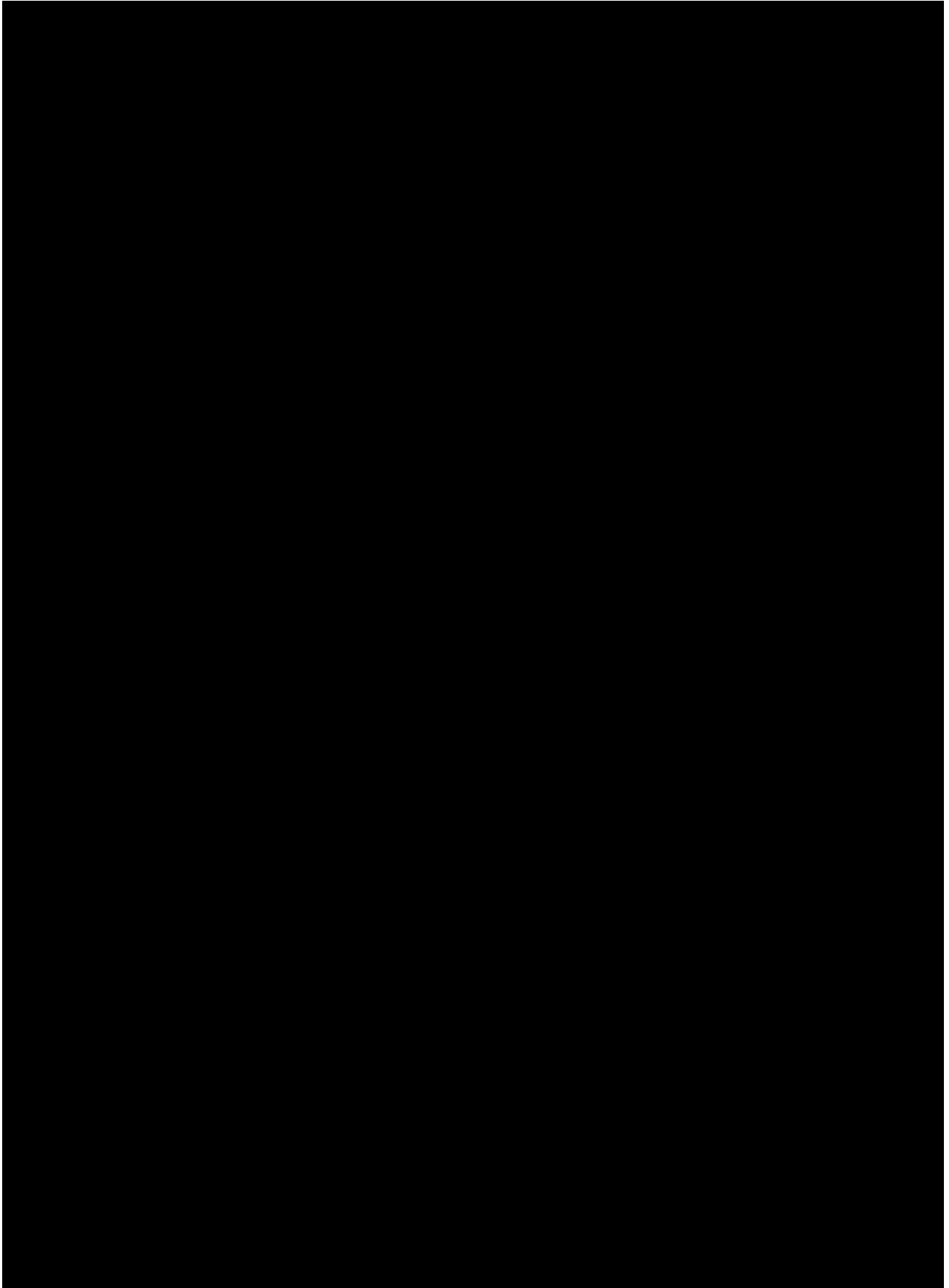


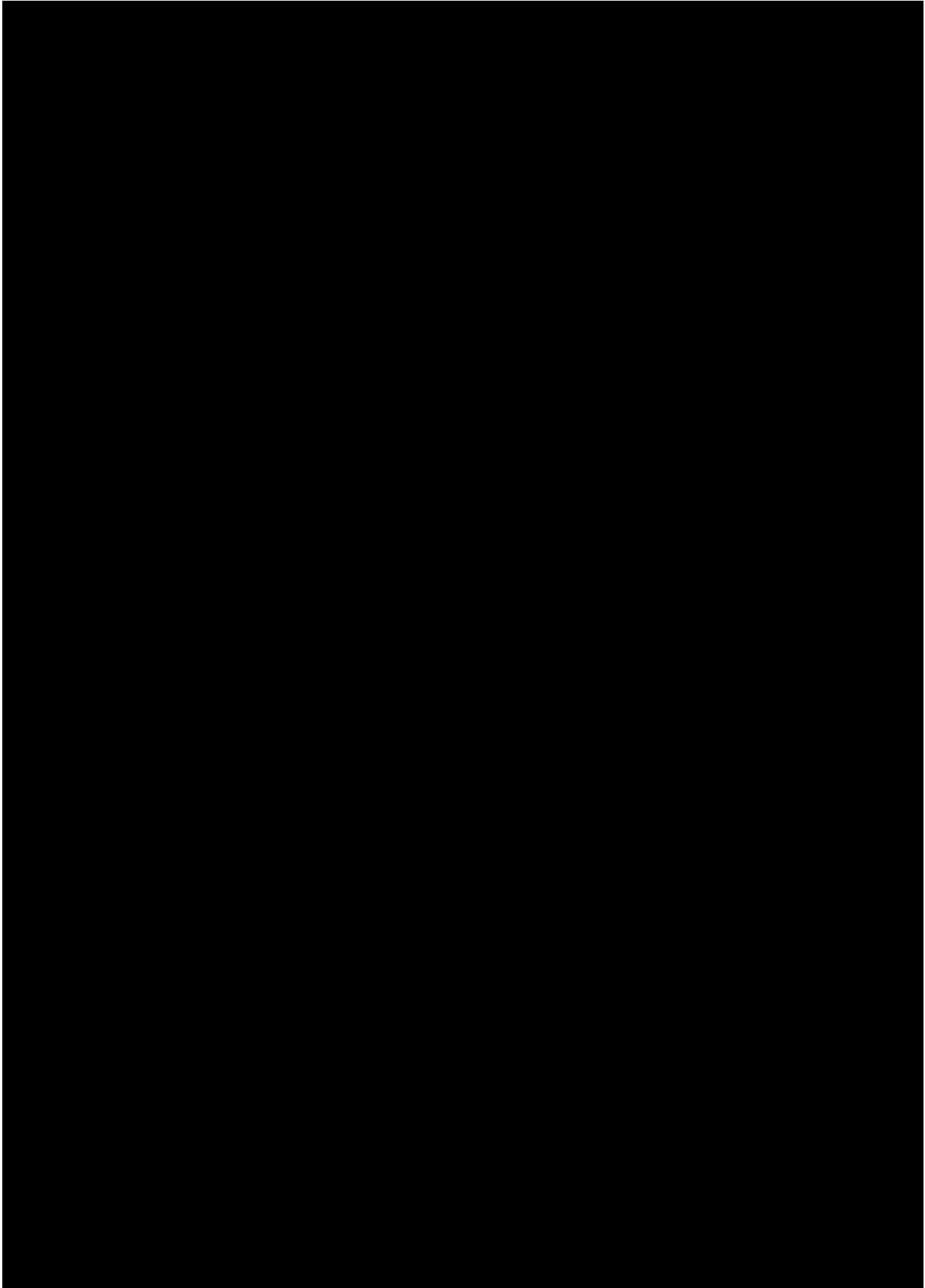


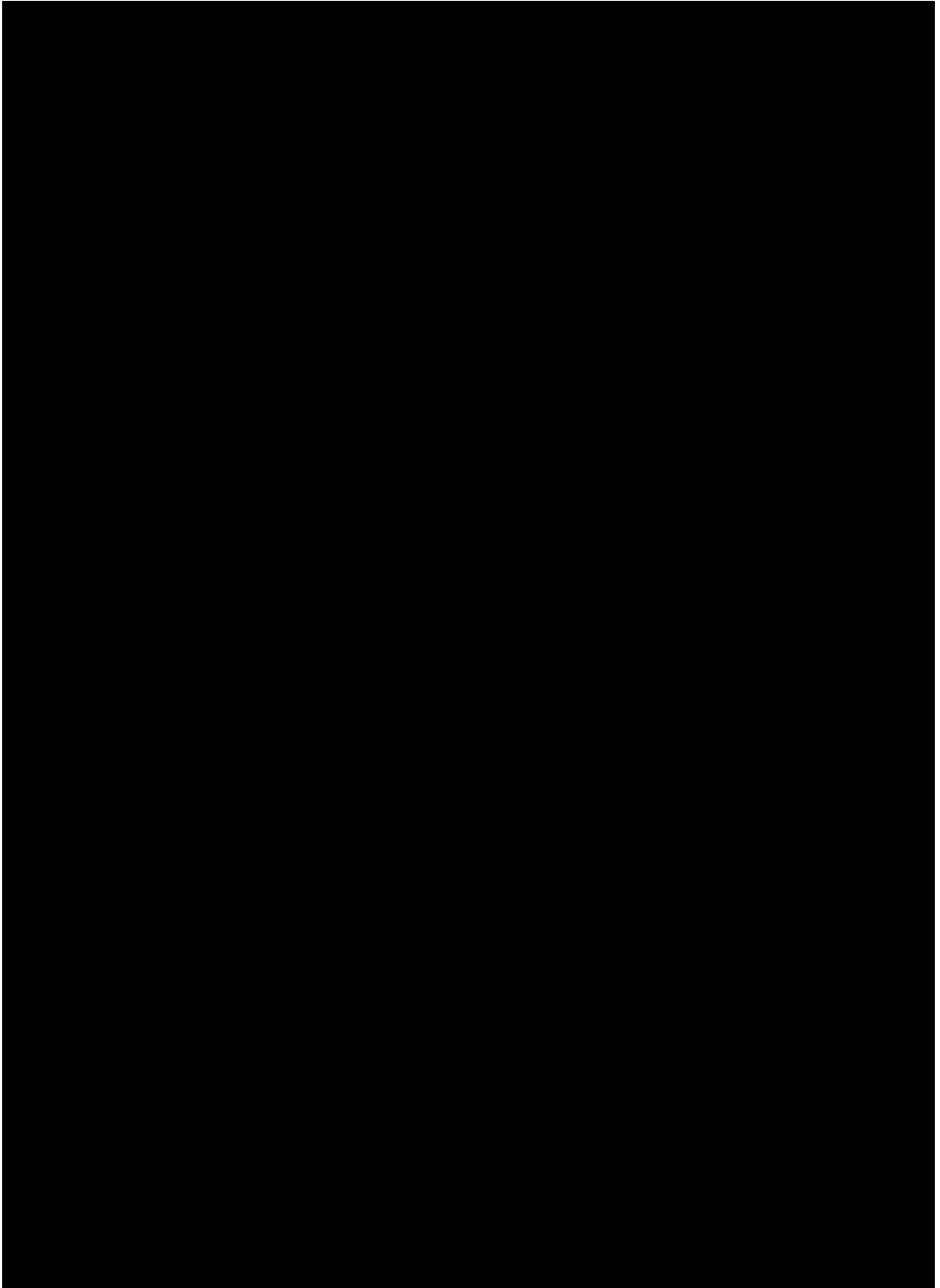


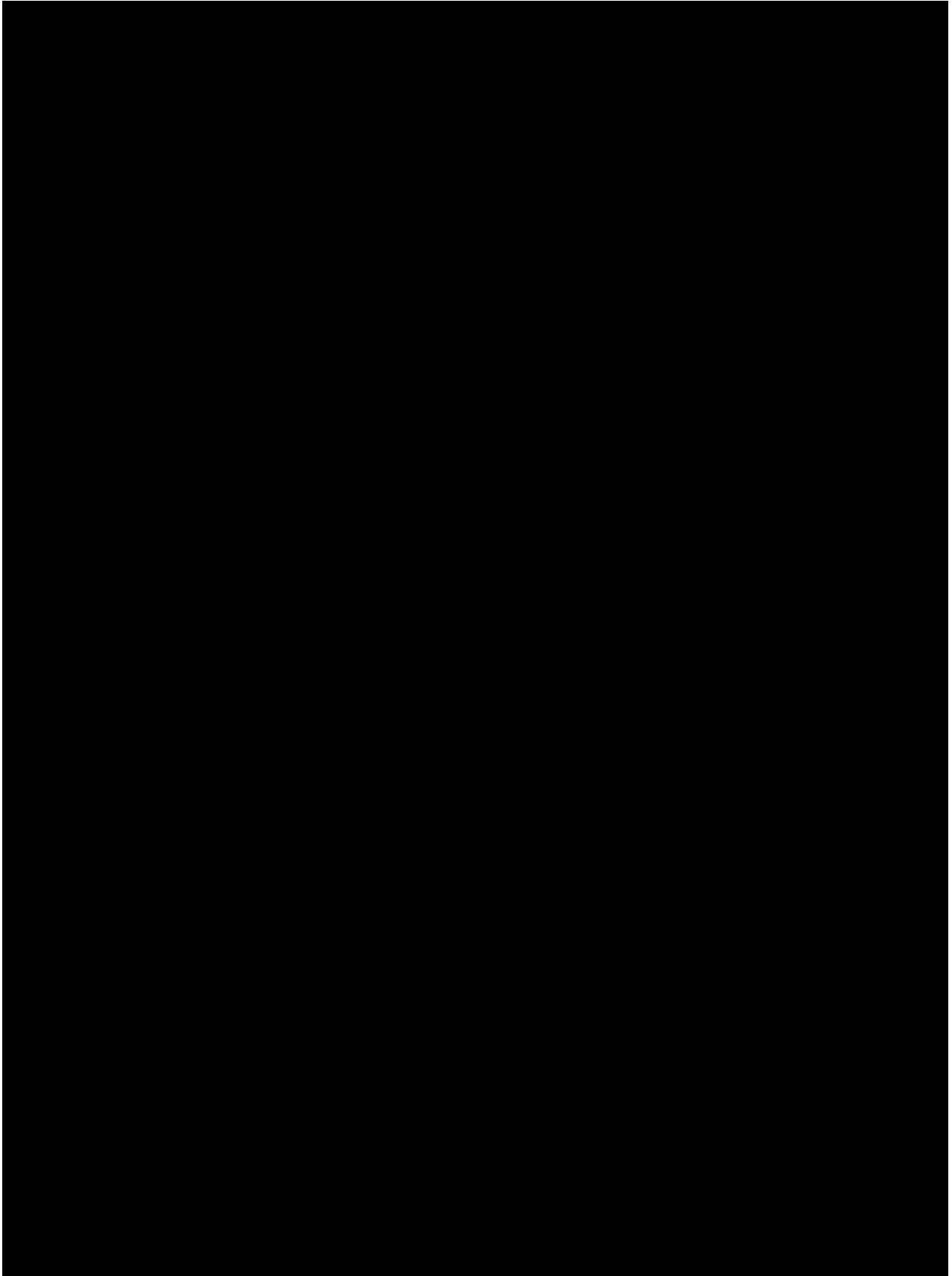








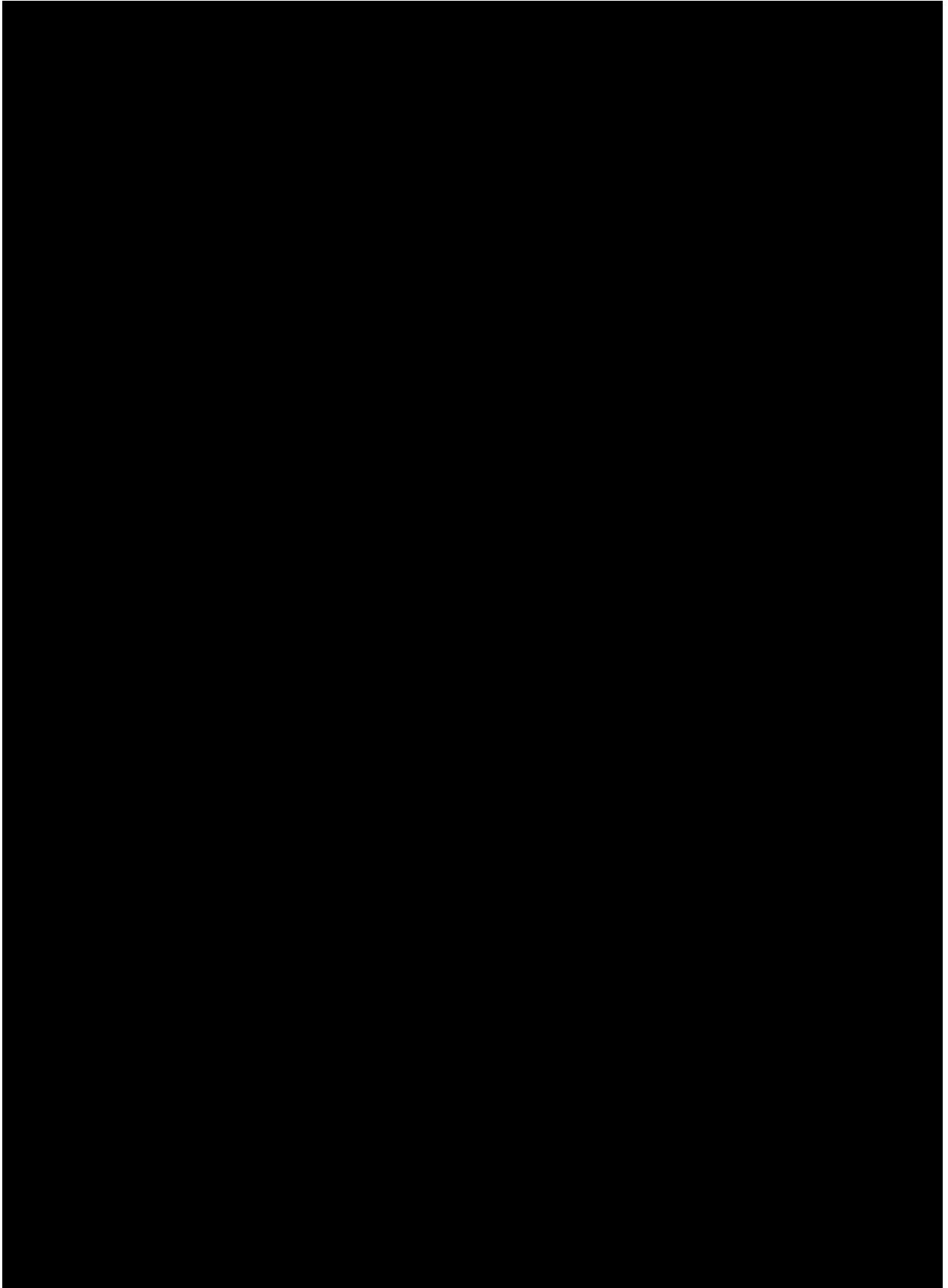


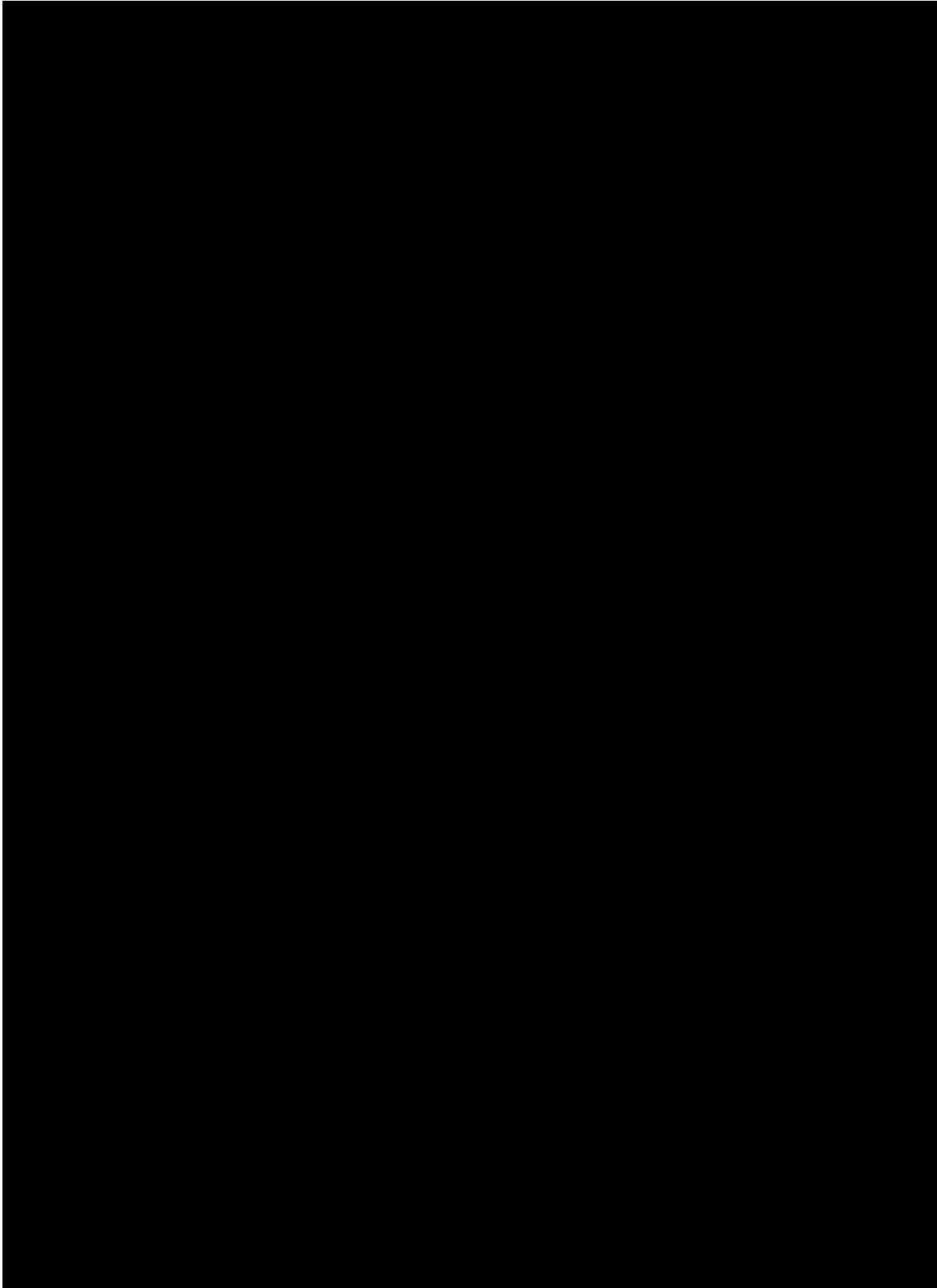


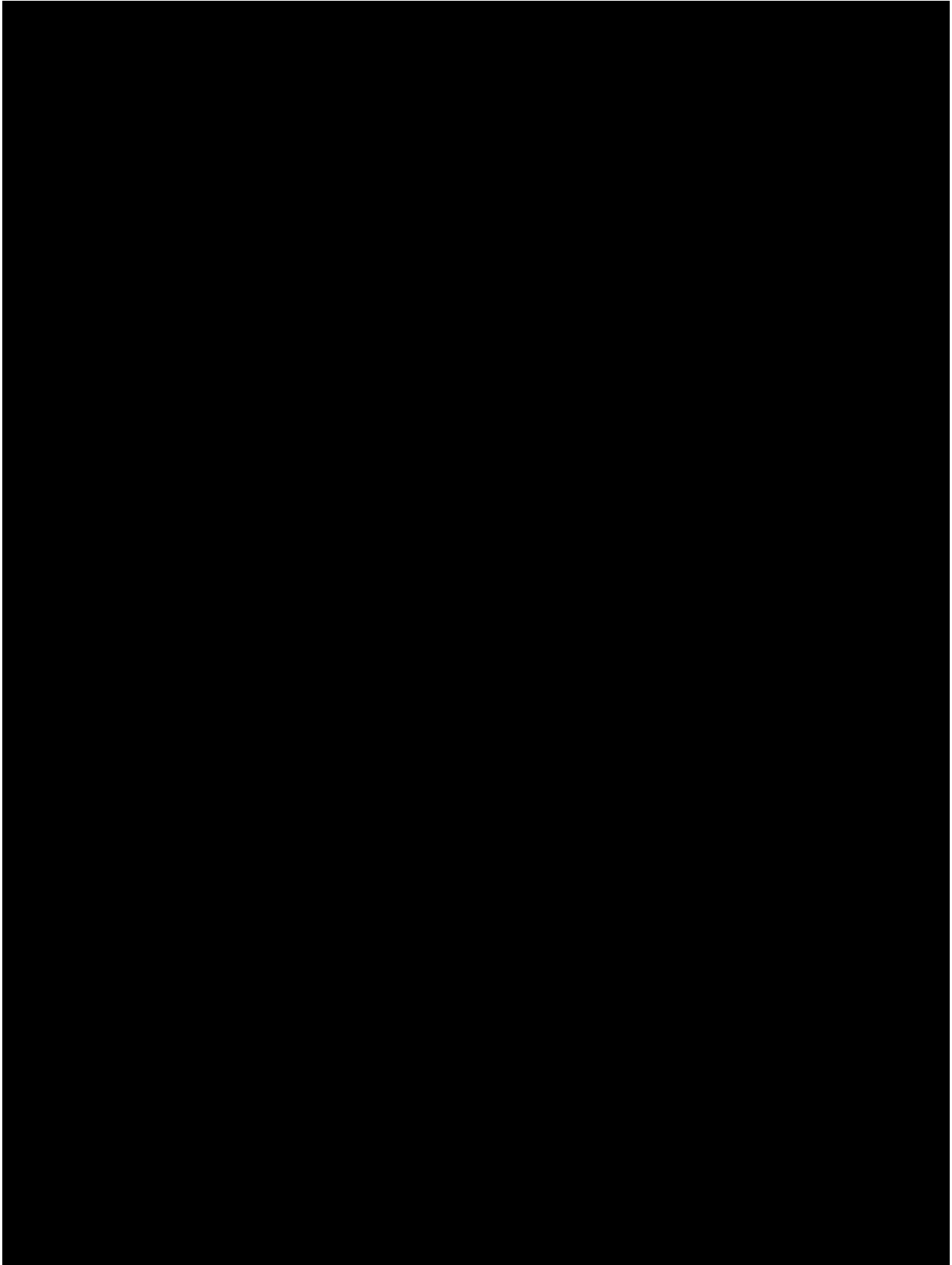
[Redacted text block]

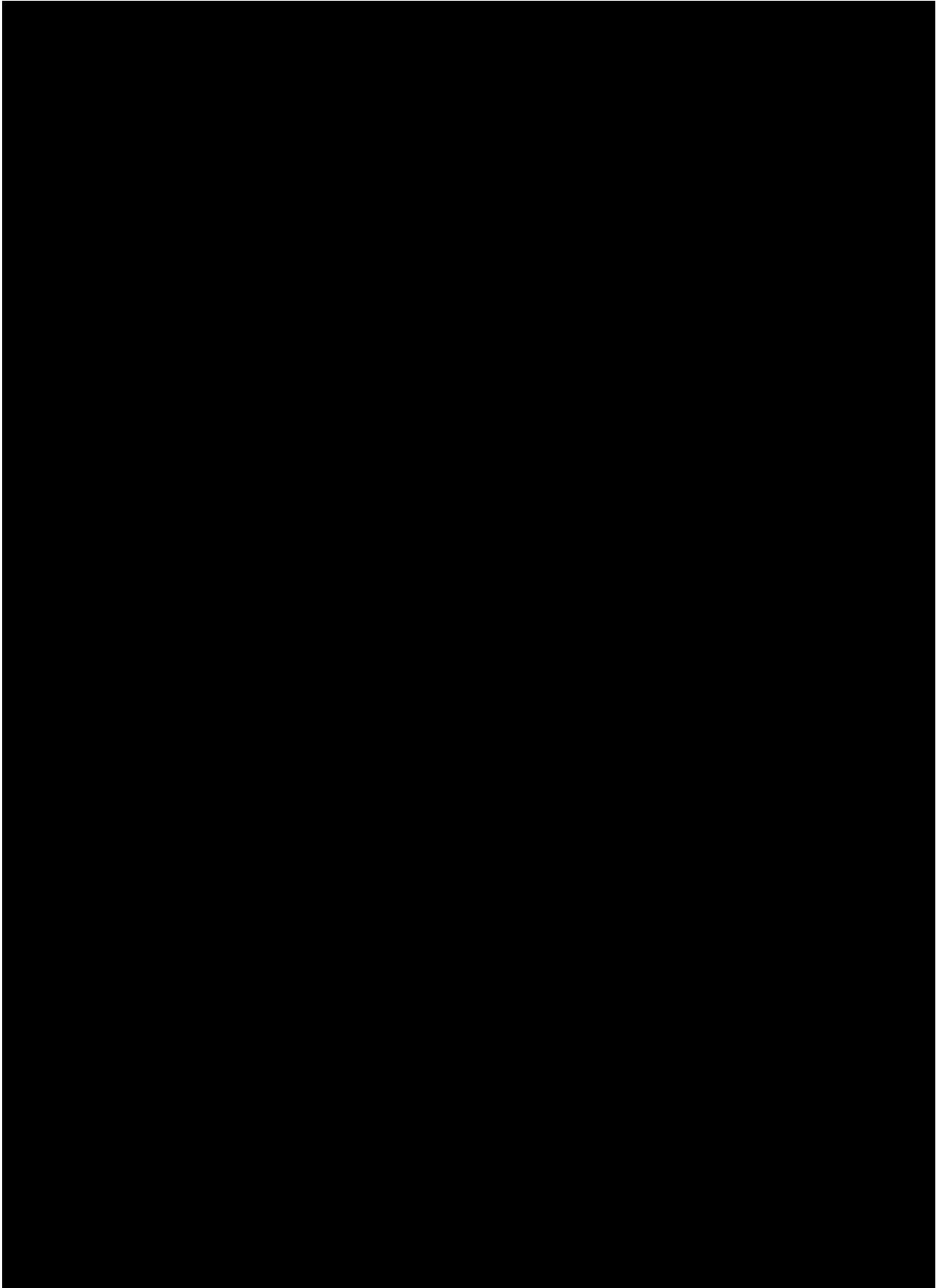
[Redacted text block]

[Large redacted text block]









10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 14.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ* w sprawie minimalnych wymagań

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań | | |
|--|--|--|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1. | Opis problemu zdrowotnego | Tak, rozdział 3. |
| 2. | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji | Tak, podrozdział 3.6. |
| 3. | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania | Tak, rozdział 5. |

Źródło: opracowanie własne

11. Spis tabel

| | |
|--|-----|
| Tabela 1. Charakterystyka OHSS | 30 |
| Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących zalecanego sposobu postępowania w kontrolowanej stymulacji jajników | 42 |
| Tabela 3. Schemat dawkowania produktu leczniczego Rekovellet [®] | 48 |
| Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego..... | 60 |
| Tabela 5. Charakterystyka substancji czynnych rozważanych, jako komparatory dla produktu leczniczego Rekovellet [®] w analizowanym wskazaniu (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomu odpłatności) | 67 |
| Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I..... | 78 |
| Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II..... | 78 |
| Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 119 |

12. Bibliografia

1. Agencja oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Analiza Weryfikacyjna dla produktu leczniczego Menopur[®] stosowanego we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego*, 2014, 1-85
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0*, Warszawa 2016
3. Basta A., Borucka A., Górski J. i in., *Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki i metod leczenia endometriozy*, Ginekol Pol. 2012, 83, 871-876
4. Bączkowski T., Kurzawa R., *Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych*, Family Medicine & Primary Care Review 2013; 15, 3: 435–437
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Elonva[®]*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130919126792/anx_126792_pl.pdf (data dostępu 2.02.2018 r.)
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Fostimon75.pdf (data dostępu 2.02.2018 r.)
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonalf[®]*, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161213136695/anx_136695_pl.pdf (data dostępu 2.02.2018 r.)
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Luteina[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Luteina50_tabl_podjezyk.pdf (data dostępu 2.02.2018 r.)
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Menopur[®]*, http://chpl.com.pl/data_files/2013-10-15_chpl_1200iu.pdf (data dostępu 2.02.2018 r.)
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000086/WC500045617.pdf (data dostępu 2.02.2018 r.)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Rekovellet[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003994/WC500220235.pdf (data dostępu 2.02.2018 r.)

-
12. Dane o skuteczności ośrodków uczestniczących w rządowym programie leczenia niepłodności metoda zapłodnienia pozaustrojowego, <http://ciaza.mp.pl/aktualnosci/138527,ministerstwo-zdrowia-udostepnilo-dane-o-skuteczności-programu-in-vitro> (data dostępu: 2.02.2018 r.)
 13. Decyzja Wykonawcza Komisji z dnia 12.12.2016 roku przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Rekovel® - folitropiny delta", https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136393/dec_136393_pl.pdf (data dostępu 1.02.2018 r.)
 14. European Medicines Agency, *Assessment report Rekovel®*, 13 October 2016, 1-95
 15. Grygoruk C., Mrugacz G., Grusza M., *Wpływ stanu czynnościowego jajników na wyniki kliniczne leczenia niepłodności*, Borgis - Nowa Pediatria 2/2013, 53-58, <http://www.czytelniamedyczna.pl/4466,wpływ-stanu-czynnościowego-jajników-na-wyniki-kliniczne-leczenia-nieplodności.html> (data dostępu: 1.02.2018 r.)
 16. Grygoruk C., Mrugacz G., Grusza M., *Zespół hiperstymulacyjny powikłany zakrzepicą*, Developmental Period Medicine 2012, XVI, 303-306
 17. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 1.02.2018 r.)
 18. Janicka A., Kurzawa R., *Wykorzystanie USG w ocenie stymulacji jajczkowania*, Ginekologia po Dyplomie 2015, 44-50
 19. Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, *Niepłodność: definicja, podział i metody leczenia*, 2014, 1-40
 20. Komunikat Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii, <http://ptmrie.org.pl/aktualnosci/liczba-dzieci-urodzonych-dzięki-refundacji-leczenia-w-ramach-programu-mz> (data dostępu: 2.02.2018 r.)
 21. Kurzawa R., Kaniewska D., Bączkowski T., *Niepłodność, jako problem kliniczny i społeczny*, Przew Lek 2010; 2: 149-152
-

-
22. Materiały dotyczące leczenia niepłodności dostępne na stronie internetowej <http://gameta.pl/> (data dostępu: 1.02.2018 r.)
 23. Materiały dotyczące leczenia niepłodności dostępne na stronie internetowej <https://www.klinikainvicta.pl/> (data dostępu: 1.02.2018 r.)
 24. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*, <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (data dostępu: 2.02.2018 r.)
 25. Minister Zdrowia, *Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016*, 2012, 1-15
 26. Nyboe Andersen A., Nelson S.M., Fauser B.C. i in., *ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial*, *Fertil Steril.* 2017 Feb;107 (2): 387-396
 27. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 roku*
 28. *Program polityki zdrowotnej: Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Poznania w latach 2017-2020*, 2016, 1-16
 29. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
 30. Shawky Z., Badawy, Botros Rizk, *Kontrolowana stymulacja jajczkowania – trudne przypadki*, *Ginekologia po Dyplomie* 2011, 9 (2): 17-23
 31. Spaczyński M., Szamatowicz M., Brębowrowicz G. i in., *Stanowisko PTG w sprawie oceny potrzeb zabezpieczenia procedury zapłodnienia pozaustrojowego w Polsce*, 1-3
 32. *Stanowisko polskiego towarzystwa ginekologicznego dotyczące technik wspomaganego rozrodu w leczeniu niepłodności*,
-

<http://www.stomik.com/pliki/rekomendacjawspomaganierozrodu.pdf> (data dostępu: 2.02.2018 r.)

33. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696*
34. WHO *Infertility definitions and terminology*, <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/> (data dostępu: 2.02.2018 r.)
35. Wolczyński S., *Program polityki zdrowotnej leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy na lata 2015 – 2017*, 23 listopada 2015 r., 1-13
36. Zegers-Hochschild F., Adamson G. D., de Mouzon J. i in., *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*, *Fertility and Sterility* 2009, 92 (5): 1520-1524

Wytyczne kliniczne:

37. European Society of Human Reproduction and Embryology, *Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction - An ESHRE position paper*, June 2008, 1-5
38. National Institute for Health and Care Excellence, *Fertility problems: assessment and treatment Clinical guideline Published: 20 February 2013* (aktualizacja wrzesień 2017 r.) 1-562 (wersja zaktualizowana: 1-51)
39. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, *Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności*, *Ginekol Pol.* 2012, 83, 149-154
40. Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii, *Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności*, 2011, 1-174
41. Wolczyński S., Kuczyński W., Pawelczyk L. i in., *Diagnostyka i leczenie niepłodności*, *Ginekologia po Dyplomie* 2011, 59- 88

Rekomendacje finansowe:

42. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja numer 123/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia*

refundacją produktu leczniczego Gonal-f[®] we wskazaniach: brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego; w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH, 2014, 1-11

43. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Puregon[®] (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, 2014, 1-9*
44. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Elonva[®] (koryfolitropina alfa) we wskazaniu kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu, 2014, 1-11*
45. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 51/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Menopur[®], menotropinum 1200 IU FSH+1200 IU LHx1, Menopur, menotropinum 600 IU FSH+600 IU LHx1, Menopur, menotropinum 75 IU FSH+75 IU LHx5, we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, 2014, 1-8*
46. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 124/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fostimon[®] (urofollitropinum), we wskazaniach: stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu, brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu, 2014, 1-9*

-
47. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex[®] (goserelinum) we wskazaniu: rozród wspomagany*, 2013, 1-7
48. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 52/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily[®], triptorelinum, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawk po 1 ml, we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajnikw w ramach technik wspomaganego rozrodu*, 2014, 1-11
49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orgalutran[®] (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajnikw w programach wspomaganego rozrodu*, 2014, 1-8
50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 119/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cetrotide[®], cetoreliks, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajnikw, po której następuje pobranie oocytw i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu*, 2014, 1-8
51. AWMSG, *Follitropin delta (Rekovelletm)*, Reference No. 2974, 07/2017, 1
52. HAS, *Commission De La Transparence, Follitropine delta*, Avis 27 September 2017, 1-2
53. SMC, *Follitropin delta 12 micrograms, 36 micrograms and 72 micrograms solution for injection (Rekovelletm)* (No: 1269/17), July 2017, 1
-