



IGNORANTIA NOCET

# Menopur<sup>®</sup> (menotropina) w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna  
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](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Ferring Sp. z o. o.

Warszawa, 27 listopada 2014 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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] (adres do korespondencji: [redacted])	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Wybór potencjalnych komparatorów;</li> <li>⊗ Analiza systemu refundacji;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ Podsumowanie i wnioski końcowe</li> </ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opracowanie wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ Wybór potencjalnych komparatorów;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Charakterystyka badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków</li> </ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> </ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego</li> </ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [redacted] i [redacted].

### Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Problem zdrowotny – leczenie niepłodności.....</b>	<b>17</b>
3.1. Populacja docelowa .....	17
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	17
3.3. Epidemiologia .....	18
3.4. Etiologia i patomechanizm .....	19
3.5. Objawy.....	21
3.6. Rozpoznanie .....	22
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	23
3.8. Leczenie.....	23
3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia niepłodności.....	25
3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania i/lub finansowania leków stosowanych w terapii braku owulacji po nieskutecznym leczeniu CC lub w terapii HH .....	34
3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia niepłodności .....	40
3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii niepłodności .....	42
<b>4. Interwencja – menotropina .....</b>	<b>47</b>

---

---

4.1. Działanie leku.....	47
4.2. Zarejestrowane wskazania .....	48
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	49
<b>5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....</b>	<b>50</b>
<b>6. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>51</b>
6.1. Grupa II zaburzeń owulacji wg WHO po braku pozytywnej reakcji na leczenie CC..	53
6.1.1. Folitropina alfa.....	53
6.1.2. Folitropina beta .....	56
6.1.3. Urofolitropina.....	59
6.2. Grupa I zaburzeń owulacji wg WHO.....	61
6.2.1. Folitropina alfa w połączeniu z lutropiną alfa .....	61
<b>7. Analiza systemu refundacji.....</b>	<b>63</b>
7.1. Menotropina .....	63
7.2. Potencjalne komparatory.....	63
<b>8. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>67</b>
8.1. Źródła danych .....	67
8.2. Selekcja odnalezionych badań.....	67
8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	68
8.3.1. Strategia wyszukiwania .....	68
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	69
8.3.3. Badania włączone .....	70

---

---

8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	72
8.4.1. Strategia wyszukiwania .....	72
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	73
8.4.3. Badania włączone .....	75
8.5. Ocena jakości badań.....	78
8.6. Analiza statystyczna.....	78
8.7. Charakterystyka włączonego opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego .....	81
8.8. Włączone badania pierwotne .....	82
8.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	82
8.8.2. Punkty końcowe .....	84
8.9. Ocena HP-HMG względem rFSH $\alpha$ u kobiet z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC .....	89
8.9.1. Ocena skuteczności .....	89
8.9.2. Podsumowanie analizy skuteczności .....	96
8.9.3. Ocena bezpieczeństwa .....	97
8.9.4. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa.....	100
8.10. Ocena skuteczności HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ u chorych z HH.....	101
8.10.1. Ocena skuteczności .....	101
8.10.1. Podsumowanie analizy skuteczności .....	106
8.10.2. Ocena bezpieczeństwa .....	107
8.10.3. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa.....	108

---

---

8.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	109
8.11.1. Zgłaszane zdarzenia niepożądane .....	109
8.11.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności .....	109
<b>9. Ograniczenia .....</b>	<b>113</b>
<b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>114</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>116</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>120</b>
12.1. Badanie ankietowe .....	120
12.1.1. p [REDACTED] .....	120
12.1.2. p [REDACTED] .....	123
12.1.3. p [REDACTED] .....	125
12.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	127
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	129
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych .....	130
12.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy .....	131
12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	133
12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	139
12.8. Skale oceny jakości badań .....	145
<b>13. Spis tabel .....</b>	<b>148</b>
<b>14. Spis rysunków .....</b>	<b>151</b>
<b>15. Bibliografia .....</b>	<b>152</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AMH	ang. <i>anti-Mullerian hormone</i> – hormon produkowany przez komórki ziarniste w jajniku
AMS	ang. <i>Academy of Medicine, Singapore</i> – akademie medyczna w Singapurze
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ART	ang. <i>assisted reproductive technologies</i> – techniki rozrodu wspomaganego
ASRM	ang. <i>American Society of Reproductive Medicine</i> – Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CC	ang. <i>clomifene citrate</i> – cytrynian klomifenu
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
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 &amp; Embriology</i> – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii
ET	ang. <i>embryo transfer</i> – transfer zarodka
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSH	ang. <i>follicle – stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy, folikulotropina, folitropina
FSH $\alpha$	ang. <i>follicle – stimulating hormone alfa</i> – hormon folikulotropowy alfa, folikulotropina alfa, folitropina alfa
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GIFT	ang. <i>gamete intrafallopian tube transfer</i> – przeniesienie gamety do jajowodu
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – hormon uwalniający gonadotropinę
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCG	ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> – ludzka gonadotropina kosmówkowa
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina o wysokiej gęstości
HH	ang. <i>hypogonadotropic hypogonadism</i> – hipogonadyzm hipogonadotropowy
HKCOG	ang. <i>Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists</i> – kolegium położnych i ginekologów w Hong-Kongu

Skrót	Rozwinięcie
HMG	ang. <i>human menopausal gonadotropin</i> – ludzka gonadotropina menopauzalna, menotropina
HP-HMG	ang. <i>highly purified human menopausal gonadotropin</i> – wysoko oczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna, menotropina
ICSI	ang. <i>intracytoplasmic sperm injection</i> – wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej
i.m.	ang. <i>intramuscular</i> – domięśniowo
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IUI	ang. <i>intrauterine insemination</i> – inseminacja domaciczna
IVF	ang. <i>in-vitro fertilisation</i> – zapłodnienie pozaustrojowe
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
LH	ang. <i>luteinizing hormone</i> – hormon luteinizujący, lutropina
LH $\alpha$	ang. <i>luteinizing hormone alfa</i> – hormon luteinizujący alfa, lutropina alfa
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MOH	ang. <i>Ministry of Health</i> – Ministerstwo Zdrowia Singapuru
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OHSS	ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i> – zespół hiperstymulacji jajników
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PCOS	ang. <i>polycystic ovary syndrome</i> – zespół policystycznych jajników
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne



Skrót	Rozwinięcie
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rFSH $\alpha$	ang. <i>recombinant follicle – stimulating hormone alfa</i> – rekombinowany hormon folikulotropowy alfa, rekombinowana folikulotropina alfa, rekombinowana folitropina alfa
rFSH $\beta$	ang. <i>recombinant follicle – stimulating hormone beta</i> – rekombinowany hormon folikulotropowy beta, rekombinowana folikulotropina beta, rekombinowana folitropina beta
rHCG	ang. <i>recombinant human chorionic gonadotropin</i> – rekombinowana ludzka gonadotropina kosmówkowa
rLH $\alpha$	ang. <i>recombinant luteinizing hormone alfa</i> – rekombinowany hormon luteinizujący alfa, rekombinowana lutropina alfa
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SOGC	ang. <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> – Towarzystwo Położnych i Ginekologów w Kanadzie
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> , Światowa Organizacja Zdrowia

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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*), w ramach analizy klinicznej dla leku Menopur® (menotropina) stosowanego w stymulacji owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia niepłodności na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych, rekomendacji dotyczących stosowania i/lub finansowania terapii stosowanych w leczeniu niepłodności. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla menotropiny oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie odnalezionych zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dla leków stosowanych w terapii niepłodności wskazano, iż potencjalnymi komparatorami dla leku Menopur® w zdefiniowanej populacji docelowej są:

- ⊗ u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu: folitropina alfa, folitropina beta i urofolitropina;
  - ⊗ u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym: folitropina alfa w połączeniu z lutropiną alfa.
-

Prawie wszystkie wskazane komparatory są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce (wyjątkiem jest komparator dla menotropiny w populacji kobiet z HH (ang. *hypogonadotropic hypogonadism* – hipogonadyzm hipogonadotropowy), który jest finansowany jedynie częściowo – brak finansowania w Polsce lutropiny alfa, finansowana jest tylko folitropina alfa). Wskazanie takich alternatyw dla menotropiny jest zgodne z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. (artykuł) 25 pkt (punkt) 14 lit. (litera) c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dziennik Ustaw Numer 122, pozycja 696).

W wyniku I etapu wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy, dotyczący zastosowania gonadotropin ekstrahowanych z moczu w ramach indukcji owulacji u kobiet z PCOS (ang. *polycystic ovary syndrome* – zespół policystycznych jajników), które planują zająć w ciąży. Przegląd ten został przeprowadzony w 2000 roku. Spodziewano się, iż mogły się pojawić nowe dowody naukowe od tego czasu. W związku z powyższym przeprowadzono kolejny etap wyszukiwania.

W II etapie przeglądu włączono 2 badania pierwotne, w których analizowano:

- ⊕ skuteczność i bezpieczeństwo HP-HMG<sup>1</sup> względem rFSH<sup>2</sup> u kobiet z przewlekłym brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem kłomifenu (badanie randomizowane *Platteau 2006* oraz retrospektywna analiza podgrupy chorych z tego badania – publikacja *Arce 2011*);

<b>porównanie:</b>	
<b><u>menotropina z moczu</u></b> <b>FSH<sup>3</sup> + LH<sup>4</sup> + HCG<sup>5</sup></b>	<b><u>rekombinowana FSH<sup>6</sup></u></b> <b>FSH</b>
<b>HCG (podawana po uzyskaniu optymalnej stymulacji)</b>	<b>HCG (podawana po uzyskaniu optymalnej stymulacji)</b>

<sup>1</sup> ang. *highly purified human menopausal gonadotropin* – wysokooczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna

<sup>2</sup> ang. *recombinant follicle – stimulating hormone alfa* – rekombinowany hormon folikulotropowy alfa, rekombinowana folikulotropina alfa, rekombinowana folitropina alfa

<sup>3</sup> ang. *follicle – stimulating hormone* – hormon folikulotropowy, folikulotropina, folitropina

<sup>4</sup> ang. *luteinizing hormone* – hormon luteinizujący, lutropina

<sup>5</sup> ang. *human chorionic gonadotropin* – ludzka gonadotropina kosmówkowa

<sup>6</sup> ang. *follicle – stimulating hormone alfa* – hormon folikulotropowy alfa, folikulotropina alfa, folitropina alfa

- ⊗ skuteczność i bezpieczeństwo menotropiny (HP-HMG) względem rFSHα+rLHα<sup>7</sup> (Pergoveris®) u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (badanie Carone 2012). Lek Pergoveris® nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, jednak według EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) istnieją wystarczające dowody, potwierdzające biorównoważność podawania rFSHα i rLHα oddzielnie oraz łącznie w analizowanej populacji chorych. W związku z tym uznano za zasadne porównanie HP-HMG względem rFSHα+rLHα podawanych łącznie, pomimo tego, iż jako komparator wskazano częściowo refundowaną w Polsce opcję terapeutyczną rFSHα (Gonal-f® - finansowany na mocy Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych) w połączeniu z rLHα (niefinansowany ze środków publicznych w Polsce).

porównanie:	
<b>menotropina z moczu FSH + LH + HCG</b>	<b>rFSHα + rLHα FSH + LH</b>
<b>HCG (podawana po uzyskaniu optymalnej stymulacji)</b>	<b>HCG (podawana po uzyskaniu optymalnej stymulacji)</b>

Jako dodatkową analizę bezpieczeństwa przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zamieszczone w: ChPL<sup>8</sup> Menopur® oraz dokumencie FDA<sup>9</sup> 2014.

Porównanie HP-HMG jedynie z folitropiną alfa (w populacji kobiet z przewlekłym brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu) oraz folitropiną alfa w połączeniu z lutropiną alfa (w populacji kobiet z HH) jest zgodne z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, zgodnie z którym analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### Skuteczność kliniczna

#### Kobiety z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie CC<sup>10</sup>

Wyniki z randomizowanego badania *Platteau 2006* wskazują, że HP-HMG jest nie mniej skuteczny niż rFSHα w indukcji owulacji – nie zaobserwowano znamienych klinicznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do istotnego klinicznie punktu końcowego, którym jest współczynnik owulacji. Należy jednak zwrócić uwagę na wyniki analizy wzrostu pęcherzyków

<sup>7</sup> ang. *recombinant luteinizing hormone alfa* – rekombinowany hormon luteinizujący alfa, rekombinowana lutropina alfa

<sup>8</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego

<sup>9</sup> ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

<sup>10</sup> ang. *clomifene citrate* – cytrynian klomifenu

jajnikowych. Na ich podstawie możliwe jest wnioskowanie, że skuteczność preparatów wykazujących aktywność FSH i LH (jakim jest menotropina) oraz preparatów wykazujących jedynie aktywność FSH może być różna (ze wskazaniem na przewagę menotropiny). Można założyć, że aktywność LH może mieć kliniczne znaczenie w indukcji owulacji poprzez selektywne pobudzanie pęcherzyków do wzrostu, zmniejszając liczbę pęcherzyków średniej wielkości i stymulując rozwój dominującego pęcherzyka. Na tej podstawie można przypuszczać, iż istnieje trend wskazujący na możliwe skuteczniejsze działanie menotropiny niż FSH.

Brak istotnych statystycznie różnic wykazano w odniesieniu do prawie wszystkich pozostałych punktów końcowych – wyjątkiem jest liczba przedwczesnych urodzeń, dla których odnotowano znamienne statystycznie przewagę interwencji badanej oraz stężenie FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG (zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie FSH w grupie badanej – w obydwu grupach było w normie).

W związku z powyższym należy stwierdzić, że HP-HMG jest nie mniej skuteczny niż rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem kłomifenu. Co więcej, HP-HMG może skuteczniej pobudzać rozwój dominującego pęcherzyka oraz ograniczać rozwój pęcherzyków średniej wielkości.

#### Kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Wyniki z randomizowanego badania *Carone 2012* wskazują na brak znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem współczynnika owulacji.

Analiza parametrów klinicznych związanych z owulacją potwierdza, iż opiniowane technologie równie skutecznie indukują owulację. Pomimo odnotowania istotnej statystycznie przewagi rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  względem HP-HMG w stosunku do punktów końcowych, takich jak współczynnik ciąży czy ocena noworodka, według analityków należy z ostrożnością traktować te wyniki, ponieważ na te punkty końcowe mogą potencjalnie wpływać czynniki zakłócające, tj. czynnik męski niepłodności czy styl życia chorej. W związku z powyższym wydaje się, że HP-HMG jest równie skuteczny w leczeniu niepłodności co rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  u chorych z HH.

#### **Bezpieczeństwo**

##### Kobiety z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie CC

Stosowanie preparatów wykazujących aktywność LH poprzez selektywne pobudzanie pęcherzyków do wzrostu może przełożyć się na zmniejszone ryzyko wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na leczenie, OHSS (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome* – zespół

hiperstymulacji jajników) oraz ciąż wielopłodowych. W przypadku częstotści występowania OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie odnotowana różnica między grupami jest statystycznie istotna. Pozostałe analizowane zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstotścią w obydwu grupach chorych.

#### Kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Wyniki z badania *Carone 2012* wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w leczeniu niepłodności w analizowanej populacji chorych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w przypadku wszystkich dostępnych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych. We wspomnianym badaniu odnotowano tylko 1 przypadek ciąży wielopłodowej w grupie badanej i 2 w grupie kontrolnej.

#### **WNIOSKI**

Udowodniono, że HP-HMG jest nie mniej skuteczny niż rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu. Co więcej, HP-HMG może skuteczniej pobudzać rozwój dominującego pęcherzyka oraz ograniczać rozwój pęcherzyków średniej wielkości. Profil bezpieczeństwa obydwu analizowanych terapii jest porównywalny, jednak stosowanie HP-HMG może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na leczenie, OHSS oraz ciąż wielopłodowych.

Ponadto, wykazano, że HP-HMG jest równie skuteczny co rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie HP-HMG w praktyce klinicznej i należy go uznać za metodę nie mniej skuteczną od rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu oraz równie skuteczną co rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Menopur® (menotropina) stosowanego w leczeniu niepłodności (stymulacja owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna 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;
  - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
    - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
    - ⊗ metodyki badań;
  - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
  - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;



- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA, FDA.

## 3. Problem zdrowotny – leczenie niepłodności

### 3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla menotropiny, wskazaną we wniosku refundacyjnym, stanowią kobiety, u których zdiagnozowano niepłodność sklasyfikowaną jako brak owulacji, w tym także zespołem policystycznych jajników (grupa II zaburzeń owulacji wg WHO<sup>11</sup>), u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem kłomifenu lub hipogonadyzmem hipogonadotropowy (grupa I zaburzeń owulacji wg WHO, znaczny niedobór FSH i LH).

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Niepłodność wg WHO jest chorobą układu rozrodczego, definiowaną jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. Niepłodność dzieli się na pierwotną i wtórną.

Niepłodność pierwotna określana jest jako brak zdolności do urodzenia przez kobietę dziecka (niemożność zajścia w ciążę lub donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem). Niepłodność wtórna określana jest natomiast jako brak zdolności do urodzenia przez kobietę dziecka (niemożność zajścia w ciążę lub donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), następująca po wcześniejszym zajściu w ciążę lub donoszeniu ciąży, która zakończyła się żywym urodzeniem [43].

Zaburzenia owulacji są jedną z głównych przyczyn niepłodności [49] i obejmują grupę chorób, w których nie dochodzi do owulacji lub dochodzi do niej rzadko, lub nieregularnie [3].

---

<sup>11</sup> ang. *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia

Zazwyczaj zaburzenia owulacji manifestują się nieregularnym miesiączkowaniem (ang. *oligomenorrhea*) lub brakiem miesiączkowania (ang. *amenorrhea*) [23].

WHO wyróżnia 3 grupy zaburzeń owulacji:

- ⊗ grupa I: niewydolność układu podwzgórzowo-przysadkowego (podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy);
- ⊗ grupa II: dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowa (głównie w postaci PCOS);
- ⊗ grupa III: pierwotna niewydolność jajników [36, 49].

Hipogonadyzm hipogonadotropowy u kobiet charakteryzuje się niepełnym rozwojem lub brakiem czynności jajników, co objawia się pierwotnym lub wtórnym brakiem miesiączki, a w przypadkach z pierwotnym brakiem miesiączki – również brakiem głównych cech pokwitania. Pierwotny brak miesiączki definiuje się jako niewystąpienie samoistnej pierwszej miesiączki u dziewcząt, które ukończyły 16 lat, natomiast wtórny brak miesiączki jako brak miesiączek przez ponad pół roku u kobiet w okresie rozrodczym [18]. HH może być definiowany także jako nieprawidłowo niskie stężenie LH i FSH, będące skutkiem niedoboru GnRH<sup>12</sup> [37].

Dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowa objawia się przede wszystkim w postaci PCOS, który jest heterogennym zaburzeniem charakteryzującym się nadmiarem androgenów, zaburzeniami jajczkowania, a także dysfunkcją i policystycznością jajników [18].

Jednym z rodzajów pierwotnej niewydolności jajników jest zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników oraz dysgeneza gonad [18].

### 3.3. Epidemiologia

Problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym (w Polsce jest to około 1,5 mln. par), z czego około 60% wymaga leczenia specjalistycznego (700 tysięcy do miliona par) [28, 29]. Niewydolność układu podwzgórzowo-przysadkowego oraz podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowego szacuje się, że stanowi ok. 30% wszystkich przypadków niepłodności. U 60-85% spośród kobiet z grupy II zaburzeń owulacji wg WHO

<sup>12</sup> ang. *gonadotropin-releasing hormone*, hormon uwalniający gonadotropinę

diagnozuje się PCOS [3]. PCOS jest jednym z najczęstszych schorzeń endokrynologicznych u kobiet i szacuje się, że dotyczy od 5 do 10% kobiet na świecie [14].

Według opinii dr hab. n. med. Roberta Zygmunta Spaczyńskiego, który od 2013 roku jest krajowym konsultantem w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości, brakuje wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na brak owulacji (w tym PCOS) u kobiet, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu oraz zapadalności kobiet na HH. Ponadto, brakuje wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości na brak owulacji u kobiet, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu. Szacuje się jednak, iż brak owulacji i PCOS występuje u ok. 8 – 10% kobiet w wieku rozrodczym, z czego opornych na cytrynian kломifenu jest około 20%, co może dać łącznie około 10 – 20 tysięcy kobiet. Według wspomnianego klinicysty w Polsce może być 800 – 1 200 kobiet z HH [4].

### 3.4. Etiologia i patomechanizm

Główne przyczyny niepłodności żeńskiej to: zaburzenia owulacji (40%), patologia jajowodów i miednicy mniejszej (40%), niepłodność idiopatyczna (10%) oraz niepłodność spowodowana innymi czynnikami (10%). Wśród przyczyn zaburzeń owulacji wyróżnia się: dysfunkcje układu podwzgórzowo-przysadkowego (zmiany czynnościowe i anatomiczne, oraz HH), hiperprolaktynemię, zaburzenia czynności jajników (pierwotna i wtórna niewydolność jajników, HH, zespół Turnera, zaburzenia fazy lutealnej) oraz hiperandrogenizm (w tym PCOS i wrodzony przerost nadnerczy) [13]. PCOS jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych u kobiet w wieku rozrodczym i najczęstszą przyczyną braku lub nieregularnego miesiączkowania [10].

#### Zespół policystycznych jajników

U części chorych z PCOS obserwowane są rodzinne występujące cechy schorzenia. Istnieją dowody naukowe, mówiące o występowaniu hiperandrogenemii nawet u 46% sióstr chorujących kobiet. Powiązania rodzinne obserwowane są także u matek oraz krewnych męskich. Ponadto, w rodzinach chorych zaobserwowano także zwiększone prawdopodobieństwo występowania zaburzeń metabolicznych, tj. otyłości, insulinooporności, nieprawidłowości w gospodarce węglowodanowej i lipidowej. Do tej pory zostało określonych wiele genów, odpowiedzialnych za występowanie pewnych cech choroby, lecz żaden z nich nie odpowiada za występowanie pełnego zespołu objawów. Uważa się, że choroba ma

podłoże wielogenowe [18]. Podejrzewa się, że u kobiet z PCOS niedobór FSH jest bezpośrednią przyczyną zaburzeń owulacji [21].

W zespole PCOS dochodzi do nadmiernego wydzielania androgenów, które powodują zaburzenia owulacji i powstawanie zmian torbielowatych w jajnikach. Obecnie nie wyjaśniono do końca faktu, czy proces ten uzależniony jest od zaburzeń w wydzielaniu gonadotropin, czy też jest następstwem zaburzeń sterydogenezy, zarówno w jajnikach jak i w nadnerczach. U ponad 70% chorych z PCOS dochodzi do nadmiernego wydzielania LH. Wydzielanie FSH pozostaje na stałym poziomie przez cały cykl miesięczkowy. Stosunek LH/FSH zwiększa się (często stwierdza się wartość powyżej 2, zwłaszcza u chorych z prawidłową masą ciała). Obserwowano także zwiększone stężenie czynnika insulinopodobnego 3, który koreluje ze stężeniem LH i androgenów [27].

U wszystkich otyłych chorych z PCOS i u 25 – 60% chorych z PCOS z prawidłową masą ciała może dochodzić do oporności insulinowej i wtórnego hiperinsulinizmu. Insulina pobudza jajnikową syntezę androgenów zwiększając aktywność enzymu, który warunkuje przekształcenie progesteronu w 17-OH progesteron, a następnie w androstendion. W PCOS zmniejsza się produkcja estradiolu, co powoduje obniżenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe, zwiększa się dostępność wolnych androgenów. Zachwianie prawidłowego stosunku wydzielania LH do FSH przez cały cykl miesięczkowy, stałe na niskim poziomie wydzielanie FSH oraz wzrost stężenia wolnego testosteronu hamuje wzrastanie pęcherzyków, skutkiem czego dochodzi do atrezji (zanikania) pęcherzyków. W opisany powyżej sposób rozwija się najbardziej charakterystyczny objaw zespołu PCOS – brak owulacji [27].

#### Hipogonadyzm hipogonadotropowy

HH jest najczęściej chorobą nabytą, spowodowaną szeregiem procesów patologicznych zaburzających wydzielanie GnRH z podwzgórza, ale może mieć też podłoże genetyczne.

W ostatnich latach zidentyfikowano nowe przyczyny genetyczne HH. Po wykluczeniu HH nabytego i o podłożu genetycznym, podejrzewa się idiopatyczny albo izolowany HH. Obecnie wiadomo, że defekty genetyczne występują u około 30% osób z idiopatycznym HH. Są to zarówno nieprawidłowości chromosomalne, jak i mutacje pojedynczych genów [18].

Do przyczyn nabytych HH zaliczyć można: guzy przysadki lub ośrodkowego układu nerwowego, choroby naciekowe, zakażenia, napromieniowanie mózgu lub przysadki mózgowej, udar przysadki, uraz głowy, niektóre leki (agoniści/antagoniści GnRH, glikokortykosteroidy, chemioterapia, narkotyki), a także przewlekłe choroby systemowe,

zaburzenia odżywiania, niedoczynność tarczycy, hiperprolaktynemię, cukrzycę oraz chorobę Cushinga [37].

### 3.5. Objawy

Jak wspomniano powyżej, zaburzenia owulacji mogą objawiać się brakiem lub nieregularnym miesiączkowaniem. Tematem niniejszego opracowania jest niepłodność związana z zaburzeniami owulacji, a PCOS jest najczęstszą przyczyną zaburzeń miesiączkowania. W związku z tym zdecydowano o przedstawieniu w tym rozdziale objawów głównie dla PCOS, które uzupełniono objawami HH, który także jest przedmiotem niniejszego opracowania.

#### Zespół policystycznych jajników

Objawy PCOS pojawiają się po pokwitaniu i trwają przewlekłe do okresu przekwitania. U 75% chorych występują zaburzenia miesiączkowania (rzadkie miesiączki lub wtórny brak miesiączki), a u ok. 20% prawidłowe miesiączki, lecz w większości przypadków bez jajczkowania. Dodatkowo bardzo często obserwuje się objawy skórne hiperandrogenizmu (u 70% hirsutyzm, u 20% trądzik, u 5% łysienie androgenowe). Hiperandrogenemia występuje u 60 – 80% chorych. Poza tym u 60 – 80% chorych występuje zwiększone stężenie we krwi wolnego testosteronu i zwiększony indeks wolnych androgenów. U chorych z PCOS we krwi występuje 3 – 5 – krotnie wyższe stężenie AMH (ang. *anti-Mullerian hormone* – hormon produkowany przez komórki ziarniste w jajniku), niż u kobiet zdrowych w podobnym wieku. U około 50% chorych z PCOS obserwuje się otyłość, a insulinooporność i hiperinsulinemia mogą dotyczyć nawet 70% chorych. Nieprawidłowa tolerancja glukozy występuje u 31% otyłych i 10,3% szczupłych chorych, z cukrzycą typu 2 u 7,5%, a u chorych z PCOS 1,5%. Występują także: zmniejszone stężenie cholesterolu HDL (ang. *high-density lipoprotein*

– lipoproteina o wysokiej gęstości) oraz zwiększone stężenie cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteina o niskiej gęstości) i triglicerydów. U około 40% chorych z PCOS można rozpoznać zespół metaboliczny [18].

#### Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Charakterystyczną cechą hipogonadyzmu hipogonadotropowego jest niepełny rozwój lub brak czynności jajników, co pociąga za sobą pierwotny lub wtórny brak miesiączki. W przypadku pierwotnego braku miesiączki, mamy do czynienia również z brakiem głównych cech pokwitania [18].

### 3.6. Rozpoznanie

Diagnostyka niepłodności powinna obejmować kobietę i mężczyznę. Ocenę płodności kobiety należy rozpocząć od analizy cyklu miesięczkowego. Zakres badań pierwszego rzutu obejmuje badania hormonalne (stężenie estradiolu, gonadotropin, progesteronu, prolaktyny, tyreotropiny i androgenów). Dodatkowo w niektórych sytuacjach klinicznych zaleca się oznaczenie stężenia białka wiążącego steroidy płciowe oraz inhibiny [13].

W następnej kolejności należy wykonać badanie ultrasonograficzne głowicą dopochwową (ocena anatomii narządów miednicy mniejszej, występowania fizjologicznych zmian w przebiegu cyklu oraz rozpoznawania zmian patologicznych). Uzupełniającym elementem diagnostycznym niepłodności są testy: postkoitalny i penetracyjny, aczkolwiek coraz częściej pojawiają się doniesienia o braku wiarygodności pierwszego testu i zgodnie z brytyjskimi wytycznymi nie zaleca się jego wykonywania w rutynowym postępowaniu [13].

Innym zalecanym, lecz rzadko stosowanym w polskich warunkach badaniem jest ocena występowania przeciwciał przeciwchlamydiovych i przeciwróżyczkowych w surowicy krwi wszystkich chorych, bez względu na fakt wcześniejszej immunizacji [13].

Specjalistyczny etap diagnostyczny niepłodności żeńskiej (procedury drugiego rzutu) obejmuje histerosalpingografię, histeroskopię i laparoskopię. Ostatnio pojawiły się i są dostępne nowe, mniej inwazyjne metody diagnostyki macicy i jajowodów u niepłodnych kobiet. Należą do nich: histerosalpingosonografia oraz fertyloskopia.

#### Zespół policystycznych jajników

Obecnie obowiązującymi kryteriami rozpoznania są kryteria PCOS zgodne z konsensusem ESHRE (ang. *European Society of Human Reproduction & Embriology* – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii) i ASRM (ang. *American Society of Reproductive Medicine* – Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu), które zostały opracowane w 2003 r. w Rotterdamie. Za podstawę rozpoznania przyjmuje się występowanie 2 z 3 poniższych kryteriów:

- ⊗ rzadkie owulacje lub ich brak;
- ⊗ kliniczne i/lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu;
- ⊗ ultrasonograficzny obraz policystycznych jajników [18].

Wymagane jest wykluczenie innych endokrynopatii. Za najważniejsze w rozpoznaniu różnicowym uważa się wykluczenie postaci nieklasycznej wrodzonego przerostu nadnerczy

(spowodowanego niedoborem 21-hydroksylazy), zaburzeń czynności tarczycy, hiperprolaktynemii i zespołu Cushinga [18].

W badaniu ultrasonograficznym jajników powinno stwierdzić się więcej niż 12 pęcherzyków o średnicy 2-9 mm (przynajmniej w jednym jajniku) lub zwiększoną objętość (powyżej 10 ml) przynajmniej jednego jajnika. Kryterium tego nie stosuje się u kobiet, które przyjmują doustne środki antykoncepcyjne, gdyż wywołują one zmiany w morfologii jajników, zwłaszcza w PCOS. Badanie powinno być wykonane w pierwszych dniach cyklu (2.-5. dnia). Jeżeli w trakcie badania stwierdzi się obecność dominującego pęcherzyka (o średnicy większej niż 10 mm) lub ciała żółtego, zaleca się powtórzenie USG (ang. *ultrasonography* – ultrasonografia) w trakcie kolejnego cyklu. Jeśli oprócz obrazu PCOS w USG nie występują zaburzenia owulacji i hiperandrogenizm, to wówczas mamy do czynienia z bezobjawową wielotorbielowością jajników [18].

#### Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Stwierdzenie podczas badań laboratoryjnych surowicy krwi obniżonego stężenia gonadotropin u chorych z opóźnionym dojrzewaniem płciowym umożliwia rozpoznanie hipogonadyzmu hipogonadotropowego [25].

### **3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze**

Zaburzenia owulacji związane z dysfunkcją podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikową to w większości PCOS, dlatego na przykładzie tego zespołu zostanie przedstawione rokowanie i czynniki rokownicze w tej grupie zaburzeń owulacji wg WHO. Rokowanie co do ustąpienia objawów PCOS jest dobre. Warunkiem koniecznym jest systematyczne leczenie i kontrola. W przypadkach niepłodności zajście w ciążę występuje w 35-45% leczonych chorych. [18].

Wiek kobiety powyżej 37. roku życia, mała rezerwa jajnikowa oraz palenie tytoniu wiążą się z gorszym rokowaniem [34].

Rokowanie w przypadku hipogonadyzmu hipogonadotropowego także może być dobre, specyficzne leczenie może przywrócić płodność [17].

### **3.8. Leczenie**

Do standardowych metod leczenia niepłodności zaliczane są:

- ⊗ farmakologiczna indukcja jajeczkowania;
- ⊗ stymulacja lub suplementacja fazy wydzielniczej cyklu;

- 
- ⊗ leczenie balneoklimatyczne;
  - ⊗ leczenie fizykoterapeutyczne;
  - ⊗ operacyjne leczenie niepłodności kobiecej lub męskiej;
  - ⊗ farmakologiczne leczenie zaburzeń spermatogenezy [12].

W przypadku nieskuteczności leczenia standardowego, zasadne jest zastosowanie technik rozrodu wspomaganego (ART, ang. *assisted reproductive technologies*). Zastosowanie tego sposobu dopuszczalne jest również w sytuacji, gdy leczenie standardowymi metodami daje dużo mniejsze szanse zajścia w ciążę w porównaniu ze wspomnianymi technikami [12].

Techniki rozrodu wspomaganego to grupa technik oraz metod terapeutycznych, których celem działania jest uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu. Do etapów tych można zaliczyć: złożenie nasienia w pochwie i kapacytację, dojrzewanie komórki jajowej, jajczkowanie, przechodzenie plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienie, transport komórki jajowej do jajowodu lub jamy macicy [12].

Do technik rozrodu wspomaganego zaliczamy wiele procedur, tj.:

- ⊗ unasiwienie domaciczne nasieniem partnera lub bezimiennego dawcy;
- ⊗ indukcja dojrzewania licznych pęcherzyków jajowych (poliowulacja) z następowym pobraniem komórek jajowych;
- ⊗ hodowla komórek jajowych w warunkach laboratoryjnych;
- ⊗ zapłodnienie pozaustrojowe;
- ⊗ mikroinseminacja;
- ⊗ transfer zapłodnionej komórki jajowej;
- ⊗ transfer zapłodnionych oocytów pomiędzy kobietami [12].

Wyróżnia się także szereg technik będących pochodnymi zapłodnienia pozaustrojowego [12].

Szczegółowe dane dotyczące leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego zamieszczono w poniższych rozdziałach opisujących wytyczne oraz rekomendacje.

---



### 3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia niepłodności

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono wiele publikacji dotyczących standardów postępowania w leczeniu niepłodności. W niniejszym rozdziale przedstawiono 6 dokumentów opublikowanych przez 5 wiodących zagranicznych organizacji opisujących aktualne standardy postępowania w terapii niepłodności kobiet. Szczegółowo przedstawiono jedynie dane dotyczące stosowania leczenia w populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym:

- ⊗ Wytyczne *Academy of Medicine, Singapore* (AMS, akademia medyczna w Singapurze) i *Ministry of Health* (MOH, Ministerstwo Zdrowia Singapuru) z roku 2013, dotyczące oceny i terapii niepłodności [45];
- ⊗ Wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2013, dotyczące oceny i terapii osób z zaburzeniami płodności [49];
- ⊗ Wytyczne *Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists* (HKCOG, kolegium położnych i ginekologów w Hong – Kongu) z roku 2011, dotyczące zaburzeń owulacji [48];
- ⊗ Wytyczne *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC, Towarzystwo Położnych i Ginekologów w Kanadzie) z roku 2010, dotyczące metod stosowanych w indukcji owulacji u chorych z PCOS [50];
- ⊗ Wytyczne *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) i *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) z roku 2008, opublikowane w dwóch czasopismach jednocześnie, dotyczące terapii niepłodności związanej z PCOS [46, 47].

#### Grupa II zaburzeń owulacji wg WHO

Wg większości odnalezionych zagranicznych wytycznych klinicznych pierwszą linię leczenia grupy II zaburzeń owulacji wg WHO (w tym PCOS) stanowi **cytrynian kłomifenu**. Jako alternatywne terapie wskazywane są także **metformina** lub **połączenie cytrynianu kłomifenu z metforminą** (głównie u kobiet otyłych).

W ramach II linii leczenia niepłodności u kobiet w grupie II zaburzeń owulacji wg WHO większość opisywanych organizacji zaleca **egzogenne gonadotropiny, laparoskopową**

**operację jajników lub cytrynian kломifenu w skojarzeniu z metforminą**, jeżeli nie były one przyjmowane w ramach I linii leczenia.

Kobietom z PCOS, które nie zaszły w ciążę pomimo skutecznej indukcji owulacji można zaproponować także inseminację domaciczną.

Według HKCOG ludzka gonadotropina menopauzalna, urofolitropina i FSH rekombinowane są równie skuteczne i nie różnią się pod względem wpływu na wskaźnik owulacji i ryzyka komplikacji. Terapię cytrynianem kломifenu w skojarzeniu z metforminą zaleca się zwłaszcza u otyłych kobiet z PCOS. Wg AMS – MOH laparoskopowa operacja jajników w postaci monoterapii jest skuteczna u mniej niż 50% kobiet z PCOS, a u pozostałych wymagane jest stosowanie dodatkowych leków, aby wywołać owulację.

#### Grupa I zaburzeń owulacji wg WHO

Wg wytycznych NICE i HKCOG u kobiet w grupie I zaburzeń owulacji wg WHO należy zalecić podawanie **gonadotropin** lub **GnRH** w celu wywołania owulacji. Według stanowiska HKCOG zastosowanie GnRH może być jednak ograniczone ze względu na niewygodę związaną ze stosowaniem pompy.

Leczenie niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia czy zaburzeń owulacyjnych związanych z np. hiperprolaktynemią, endometriozą czy chorobami jajowodów wymaga specyficznego postępowania i zostało, wraz z wytycznymi dotyczącymi grupy I i II zaburzeń owulacji wg WHO, szczegółowo opisane w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku niepłodności**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Siła dowodu / poziom rekomendacji
	<b>Leczenie niepłodności u kobiet z PCOS</b>	
AMS – MOH 2013	W I linii leczenia niepłodności zalecanym lekiem pozostaje antyestrogen – <b>cytrynian kломifenu</b> .	1+/A
	Wskazane jest, aby leczenie <b>cytrynianem kломifenu</b> podczas pierwszego cyklu terapii było monitorowane przy pomocy USG w celu obserwacji wzrostu pęcherzykowego, co pozwoli upewnić się, że chorej dobrano taką dawkę leku, która minimalizuje ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej.	GPP
	Zalecanymi interwencjami w II linii leczenia niepłodności u kobiet z zespołem policystycznych jajników są: <b>egzogenne gonadotropiny</b> lub <b>laparoskopowa operacja jajników</b> .	4/D
	Zastosowanie egzogennych gonadotropin wiąże się ze zwiększonym	GPP

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Siła dowodu / poziom rekomendacji
	prawdopodobieństwem wystąpienia ciąży mnogiej, w związku z tym wymagane jest intensywne monitorowanie odpowiedzi na to leczenie.	
	<b>Chirurgia laparoskopowa jajnika</b> jest zwykle skuteczna, jako samodzielna terapia u mniej niż 50% kobiet. U reszty populacji kobiet z PCOS wymagane jest stosowanie dodatkowych leków w celu indukcji owulacji.	2++/B
	U kobiet z PCOS zalecana jest terapia z zastosowaniem niskich dawek <b>gonadotropin</b> , ponieważ wiąże się ona ze zmniejszeniem ryzyka hiperstymulacji jajników.	2++/B
	Obecnie w celu indukcji owulacji u kobiet z PCOS nie dopuszczono do obrotu inhibitorów aromatazy, w związku z tym nie zaleca się ich rutynowego stosowania.	GPP
	Nie zaleca się rutynowego stosowania metforminy w ramach indukcji owulacji (w monoterapii lub w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu).	3/D
	<b>Połączenie metforminy i cytrynianu klomifenu</b> jest zalecane u kobiet, u których wcześniejsze leczenie cytrynianem klomifenu nie było skuteczne, zwłaszcza jeśli są one otyłe (BMI <sup>13</sup> > 27,5 kg/m <sup>2</sup> ).	1+/A
	<b>Połączenie metforminy z modyfikacją stylu życia</b> , w tym z ograniczeniem spożywania kilokalorii i ćwiczeniami, aby ułatwić utratę masy ciała jest zalecane u chorych otyłych z zespołem policystycznych jajników. Wyższe dawki metforminy, do 2,5 g/dobę, mogą być zalecane, aby osiągnąć optymalną odpowiedź na leczenie.	1+/B
	<b>Elektrokauteryzacja jajnika</b> z powodu braku jajczkowania powinna być zarezerwowana tylko dla szczupłych kobiet z zespołem policystycznych jajników.	3/D
NICE 2013	<b>Grupa I zaburzeń owulacji wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka, tj. brak miesiączki spowodowany nieprawidłowym działaniem podwzgórze lub hipogonadyzmem hipogonadotropowym)</b>	
	Kobietom z zaburzeniami owulacji <u>należy zalecić</u> pulsacyjne podawanie <b>gonadotropiny wykazującej aktywność LH</b> lub <b>GnRH</b> w celu wywołania owulacji.	offer
	<b>Grupa II zaburzeń owulacji wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka-jajniki – głównie PCOS) I linia leczenia</b>	
	Kobietom <u>należy zalecić</u> jedną z poniższych metod leczenia, biorąc pod uwagę potencjalne zdarzenia niepożądane, łatwość i sposób stosowania leku, BMI kobiety, oraz potrzebę monitorowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <b>cytrynian klomifenu;</b></li> <li>⊕ <b>metformina;</b></li> <li>⊕ <b>kombinacja obu powyższych.</b></li> </ul>	offer

<sup>13</sup> ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Siła dowodu / poziom rekomendacji
	Zaleca się monitorowanie leczenia cytrynianem klomifenu przy pomocy USG co najmniej w pierwszym cyklu, w celu zapewnienia minimalizacji ryzyka ciąży mnogiej.	<i>offer</i>
	U kobiet, które przyjmują cytrynian klomifenu, <u>nie należy</u> kontynuować leczenia dłużej niż 6 miesięcy.	<i>do not</i>
<b>Grupa II zaburzeń owulacji wg WHO II linia leczenia (oporność na cytrynian klomifenu)</b>		
	U kobiet z zaburzeniami owulacji, u których zdiagnozowano oporność na cytrynian klomifenu, należy <u>rozważyć</u> jedną z poniższych metod II linii leczenia, w zależności od sytuacji klinicznej i preferencji kobiety: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>laparoskopowa kauteryzacja jajnika;</b></li> <li>⊗ skojarzone leczenie <b>cytrynianem klomifenu i metforminą</b>, jeśli nie są oferowane jako I linia leczenia;</li> <li>⊗ <b>gonadotropiny.</b></li> </ul>	<i>consider</i>
	Kobietom z PCOS, które są leczone gonadotropinami, <u>nie powinno się</u> zalecać leczenia agonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny, ponieważ postępowanie to nie poprawia wskaźnika występowania ciąży. Ponadto, metoda ta wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadmiernej stymulacji jajników.	<i>should not</i>
	Nie jest <u>rekomendowane</u> stosowanie adiuwantu w postaci hormonu wzrostu do terapii agonistami GnRH i/lub HMG (ang. <i>human menopausal gonadotropin</i> – ludzka gonadotropina menopauzalna, menotropina) w indukcji owulacji u chorych z PCOS, u których nie stwierdzono odpowiedzi na cytrynian klomifenu, ponieważ nie wpływa on na zwiększenie wskaźnika ciąży.	<i>not recommended</i>
	Skuteczność pulsacyjnego podawania hormonu uwalniającego gonadotropiny u kobiet z PCOS, opornych na cytrynian klomifenu nie jest potwierdzona i dlatego <u>nie jest rekomendowana</u> do stosowania poza badaniami klinicznymi.	<i>not recommended</i>
	Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciąży wielopłodowej i hiperstymulacji jajników, badanie USG jajników, podczas którego mierzona jest średnica i liczba pęcherzyków, <u>powinno być</u> integralną częścią terapii gonadotropinami.	<i>should be</i>
<b>Zaburzenia owulacji związane z hiperprolaktynią</b>		
	Kobietom z zaburzeniami owulacji spowodowanymi hiperprolaktynią <u>powinno się zalecić</u> leczenie przy pomocy agonistów dopaminy, np. bromokryptyną.	<i>should offer</i>
<b>Operacyjne leczenie macicy i jajowodów</b>		
	Dla kobiet z chorobami jajowodów o łagodnym nasileniu, chirurgia jajowodów może być bardziej efektywną metodą leczenia niż brak terapii. <u>Może być więc rozważana</u> , jako opcja terapeutyczna.	<i>may be considered</i>
	Kobiety z niedrożnością bliższej części jajowodów <u>mogą być leczone</u> selektywną salpingografią i cewnikowaniem jajowodów lub histeroskopowym cewnikowaniem jajowodów – zabiegi te zwiększają szansę zajścia w ciążę.	<i>may be treated</i>
	Niemiesiączkującym kobietom z wykrytymi zrostami wewnątrzmacicznymi	<i>should be offered</i>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Siła dowodu / poziom rekomendacji
	powinno się zalecić histeroskopię, ponieważ może ona przywrócić miesiączkowanie i zwiększyć szansę na zajście w ciążę.	
	<b>Leczenie endometriozy</b>	
	Leczenie endometriozy o minimalnym lub łagodnym nasileniu, będącej przyczyną niepłodności u kobiet, nie poprawia ich płodności i w związku z tym nie powinno się zalecać jej leczenia.	<i>should not offered</i>
	Kobietom z endometriozą o minimalnym lub łagodnym nasileniu, u których przeprowadza się laparoskopię, <u>powinno się zalecić</u> ablację chirurgiczną lub resekcję endometriozy w połączeniu z laparoskopowym rozpuszczaniem zrostów. Kobietom z guzami endometrialnymi jajników <u>powinno się zalecić</u> laparoskopową cystektomię. Kobietom z endometriozą o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu <u>powinno się zalecić</u> leczenie chirurgiczne. Wymienione powyżej postępowania zwiększają szansę zajścia w ciążę.	<i>should offered</i>
	Pooperacyjne leczenie kobiet z endometriozą o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu nie zwiększa szansy na zajście w ciążę i w związku z tym nie jest rekomendowane.	<i>not recommended</i>
	<b>Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia</b>	
	Nie należy zalecać doustnych środków stymulacji jajników (takich jak cytrynian kłomifenu, anastrozol lub letrozol) kobietom z niepłodnością o niewyjaśnionej etiologii.	<i>not offer</i>
	<b>Leczenie niepłodności inseminacją domaciczną</b>	
	Należy rozważyć inseminację domaciczną bez wcześniejszej stymulacji, jako opcję terapeutyczną alternatywną do pochwowego stosunku płciowego w uzasadnionych przypadkach.	<i>consider</i>
	Osobom z niepłodnością o niewyjaśnionej etiologii, endometriozą o łagodnym nasileniu lub niepłodnością o łagodnym nasileniu związaną z czynnikiem męskim, które regularnie odbywają stosunki płciowe bez zabezpieczenia, <u>nie należy</u> rutynowo oferować inseminacji domacicznej z lub bez wcześniejszej stymulacji owulacji (wyjątek: osoby mające obiektywne przeciw IVF – ang. <i>in-vitro fertilisation</i> – zapłodnienie pozaustrojowe).	<i>do not offer</i>
HKCOG 2011	<b>Leczenie niepłodności u kobiet z zaburzeniami owulacji</b>	
	<b>Agoniści dopaminy</b> są skuteczną metodą leczenia braku owulacji związanej z hiperprolaktynemią.	1++/A
	<b>Bromokryptyna</b> pozostaje terapią z wyboru w leczeniu I linii u kobiet leczonych w ramach indukcji owulacji, podczas gdy kabergolina i chinagolid są akceptowalną II linią leczenia u osób, które nie tolerują bromokryptyny.	4/D
	<b>Cytrynian kłomifenu</b> powinien być stosowany jako I linia leczenia u kobiet z niepłodnością typu II według klasyfikacji WHO, gdyż zwiększa wskaźnik owulacji i ciąż jednocześnie nie powodując wzrostu poronień czy wad genetycznych.	1++/A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Siła dowodu / poziom rekomendacji
	Podawanie cytrynianu kломifenu należy zacząć od dawki 50 mg/dobę przez 5 dni, następnie należy zwiększać dawkę o 50 mg na cykl do momentu wystąpienia owulacji, przy maksymalnej dawce 150 mg/dobę. Leczenie powinno być kontynuowane przez 6 cykli w dawce wywołującej owulację lub do zajścia w ciążę.	4/D
	Podczas pierwszego cyklu należy monitorować odpowiedź jajników na leczenie za pomocą USG miednicy.	4/D
	Nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy wskaźnikiem ciąży lub owulacji pomiędzy cytrynianem kломifenu a tamoksyfenem (1++/A).	1++/A
	<b>Cytrynian kломifenu w skojarzeniu z deksametazonem (0,5-2,0 mg) i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi</b> zwiększa wskaźnik ciąży.	1+/A
	Skuteczność rutynowego stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z cytrynianem kломifenu wydaje się być ograniczona.	1++/A
	Jako II linię leczenia, przed zastosowaniem gonadotropin lub laparoskopowej kauteryzacji jajników, w indukcji owulacji dla chorych na PCOS, które są odporne na leczenie cytrynianem kломifenu lub otyłe można rozważyć <b>leczenie skojarzone metforminą i cytrynianem kломifenu</b> .	1++/A
	<b>Letrozol</b> jest równie skuteczny jak cytrynian kломifenu w indukcji owulacji.	1++/A
	Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania letrozolu w indukcji owulacji ze względu na możliwe działanie teratogenne.	2-/D
	U chorych z hipogonadyzmem wskazane jest leczenie pulsacyjne <b>GnRH</b> . Zastosowanie GnRH może być jednak ograniczone ze względu na niewygodę związaną ze stosowaniem pompy.	3/D
	Chorym z niepłodnością typu II według klasyfikacji WHO i opornością lub niepowodzeniem po zastosowaniu anti-estrogenów można zalecić indukcję owulacji z zastosowaniem gonadotropin.	3/D
	<b>Ludzka gonadotropina menopauzalna</b> (HMG, ang. <i>Human Menopausal Gonadotrophin</i> ), <b>hormon folikulotropowy</b> FSH otrzymywane z moczu lub <b>FSH rekombinowane</b> są równie skuteczne i nie różnią się pod względem wpływu na wskaźnik owulacji i ryzyka komplikacji.	1++/A
	U chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym w indukcji owulacji powinny być stosowane preparaty zawierające zarówno <b>FSH</b> jak i <b>LH</b> .	1++/A
	Zaleca się przewlekłe stosowanie schematu „ <i>step – up</i> ” zaczynając od niskich dawek, szczególnie u chorych z PCOS.	1+/A
	Preferowaną techniką monitorowania indukcji owulacji za pomocą gonadotropin jest USG.	3/D
	W ramach II linii leczenia kobiet z PCOS opornych na terapię cytrynianem kломifenu, <b>laparoskopowa operacja jajników</b> jest porównywalnie skuteczna w porównaniu do gonadotropin pod względem wskaźnika owulacji i ciąży, jednocześnie rzadziej powoduje ciążę mnogie.	1++/A
	Laparoskopowa operacja jajników, jako metoda leczenia u chorych z PCOS,	1++/A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Siła dowodu / poziom rekomendacji
	nie jest skuteczniejsza w I linii indukcji owulacji od cytrynianu klomifenu.	
SOGC 2010	<b>Leczenie niepłodności u kobiet z PCOS</b>	
	Udowodniono skuteczność <b>cytrynianu klomifenu</b> w indukcji owulacji u kobiet z PCOS, w związku z tym powinien zostać rozważony jako I linia leczenia.	I/A
	<b>Metformina w połączeniu z cytrynianem klomifenu</b> może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia owulacji i ciąży ale nie poprawia znacząco wskaźnika żywych urodzeń względem monoterapii cytrynianem klomifenu.	I/A
	Metformina może być łączona z cytrynianem klomifenu u kobiet starszych i z otyłością brzuszna ze zdiagnozowaną opornością na cytrynian klomifenu.	I/A
	Zastosowanie <b>gonadotropin</b> należy rozpatrywać jako II linię leczenia niepłodności z powodu braku jajczkowania u kobiet z PCOS. Leczenie wymaga monitorowania przy pomocy USG i badań laboratoryjnych. Wadą tej metody leczenia są wysokie koszty, ryzyko wystąpienia ciąży mnogich i zespołu hiperstymulacji jajników.	II-2/A
	Diatermię jajników podczas laparoskopii można rozważyć u kobiet z PCOS, opornych na leczenie CC, zwłaszcza, gdy istnieją inne wskazania do wykonania laparoskopii (I/A). U tych chorych należy rozważyć zagrożenia związane z wykonaniem operacji (III/A).	I/A lub III/A
ESHRE-ASRM 2008	<b>Leczenie niepłodności u kobiet z PCOS</b>	
	<u>I linia leczenia</u>	
	<p><b>Cytrynian klomifenu</b> pozostaje terapią pierwszego wyboru w indukcji owulacji u większości kobiet z PCOS i brakiem owulacji. Wybór chorych do leczenia cytrynianem klomifenu powinien uwzględniać masę ciała/BMI, wiek chorej i obecność innych czynników związanych z niepłodnością.</p> <p>Początkowa dawka cytrynianu klomifenu powinna wynosić 50 mg/dobę przez 5 dni. Zalecana maksymalna dawka cytrynianu klomifenu wynosi 150 mg/dobę.</p> <p>Obecnie stosowanie metforminy powinno być ograniczone do kobiet z nietolerancją glukozy.</p> <p>Metformina w monoterapii jest mniej skuteczna niż cytrynian klomifenu w indukcji owulacji u kobiet z PCOS. Ponadto wydaje się, że dodanie metforminy do terapii cytrynianem klomifenu u kobiet PCOS nie przynosi korzyści.</p>	b/d
<u>II linia leczenia</u>		
<p>Rekomendowaną terapią w ramach II linii leczenia (kobiety, u których stosowanie cytrynianu klomifenu nie doprowadziło do zajścia w ciążę) są <b>gonadotropiny</b> lub <b>laparoskopowa operacja jajników</b>. Wyboru należy dokonać indywidualnie. Stosowanie gonadotropin wiąże się ze zwiększoną szansą wystąpienia ciąży wielopłodowych, w związku z tym wymagane jest wzmożone monitorowanie odpowiedzi jajników na leczenie. Laparoskopowa operacja jajników jest zazwyczaj skuteczna u mniej niż 50% chorych – w tych sytuacjach potrzebne jest zastosowanie dodatkowej indukcji owulacji.</p> <p><u>Gonadotropiny</u></p> <p>Zalecana początkowa dawka gonadotropiny wynosi 37,5 – 50,0 j.m./dobę. Niewielkie wzrosty dawek FSH równe 50% początkowej lub poprzedniej dawki FSH wiążą się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nadmiernej stymulacji.</p>	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Siła dowodu / poziom rekomendacji
	<p>Leczenie przy pomocy gonadotropin nie powinno trwać dłużej niż 6 cykli owulacyjnych.</p> <p>Wykazano, że niskie dawki FSH są skuteczne w indukcji owulacji u kobiet z PCOS, potrzebne jest jednak dalsze udoskonalanie terapii, aby lepiej kontrolować jej bezpieczeństwo.</p> <p>Intensywne monitorowanie odpowiedzi jajników na leczenie jest wymagane, aby ograniczyć częstość występowania powikłań i nadzorować skuteczność terapii.</p> <p>Rutynowe stosowanie agonistów GnRH podczas indukcji owulacji gonadotropinami u kobiet z PCOS nie jest obecnie uzasadnione z powodu znacząco wyższego współczynnika hiperstymulacji, ciąży wielopłodowych, dodatkowych niedogodności i kosztów związanych z ich podawaniem.</p> <p><u>Laparoskopowa operacja jajników</u></p> <p>Laparoskopowa operacja jajników (elektrokoagulacja jednobiegunowa i laser) może pomóc w uzyskaniu rozwoju pojedynczego pęcherzyka bez ryzyka wystąpienia OHSS czy ciąży wielopłodowych.</p> <p>Intensywne monitorowanie rozwoju pęcherzykowego podczas stosowania laparoskopowej operacji jajników nie jest wymagane.</p> <p>Terapia ta jest alternatywą dla gonadotropin w leczeniu niemiesiączkujących kobiet z PCOS, opornych na leczenie cytrynianem klomifenu.</p> <p>Operacja ta jest wygodna u kobiet, u których częste monitorowanie za pomocą USG jest niepraktyczne.</p> <p>Ryzyko związane z operacją jest niewielkie i obejmuje ryzyko związane z wykonaniem laparoskopii, tworzeniem adhezji i destrukcją tkanki jajnika. Należy zminimalizować uszkodzenie jajników. Nawadnianie bariery adhezyjnej może być pomocne, jednakże nie istnieją dowody z prospektywnych badań, potwierdzające skuteczność tej metody.</p>	
	<p>Indukcja owulacji w skojarzeniu z inseminacją domaciczną jest zalecana u chorych z PCOS i niepłodnością związaną z czynnikiem męskim. Może być także proponowana kobietom z PCOS, które nie zaszły w ciążę pomimo skutecznej indukcji owulacji. Podwójna inseminacja wydaje się nie zwiększać prawdopodobieństwa zajścia w ciążę w porównaniu z pojedynczą inseminacją.</p>	<p>b/d</p>

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

**Wytyczne AMS-MOH 2013 i HKCOG 2011:**

Siła dowodu:

(1++) – Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych lub RCT z bardzo małym ryzykiem błędu systematycznego (ang. *bias*)

(1+) – Dobrze przeprowadzone meta-analizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją lub RCT z małym ryzykiem błędu systematycznego

(1-) – Meta-analizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego

(2++) – Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego i z wysokim prawdopodobieństwem wykazania, że związek jest przyczynowo-skutkowy

(2+) – Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego i z umiarkowanym prawdopodobieństwem wykazania, że związek jest przyczynowo-skutkowy

(2-) – Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego i ze znaczącym ryzykiem, że nie występuje związek przyczynowo-skutkowy

3 – Badania nieanalityczne, na przykład opisy przypadków czy serii przypadków



#### 4 – Opinia eksperta

Poziom rekomendacji:

A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych lub RCT, które oceniono jako 1++ i które bezpośrednio dotyczą populacji docelowej; lub dowody pochodzące głównie z badań, które oceniono jako 1+ i które bezpośrednio dotyczą populacji docelowej, oraz w których wykazano spójność wyników

B – dowody pochodzące z badań, które oceniono jako 2++, które bezpośrednio dotyczą populacji docelowej i w których wykazano spójność wyników; lub dane ekstrapolowane z wyników pochodzących z badań ocenionych jako 1++ lub 1+

C – dowody pochodzące z badań, które oceniono jako 2+, które bezpośrednio dotyczą populacji docelowej oraz w których wykazano spójność wyników; lub dane ekstrapolowane z wyników pochodzących z badań ocenionych jako 2++

D – dowody pochodzące z badań, których siłę dowodu oceniono na 3 lub 4; lub dane ekstrapolowane z wyników pochodzących z badań ocenionych jako 2+

GPP (ang. *good practice points*) - zalecana najlepsza praktyka w oparciu o doświadczenie kliniczne grupy tworzącej wytyczne

#### **Wytyczne NICE 2013:**

Zespół tworzący wytyczne NICE wydaje zalecenie na podstawie kompromisu między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów. Sformułowanie użyte w niniejszych wytycznych oznacza pewność, z jaką dany sposób postępowania jest rekomendowany (siła zalecenia):

*must* lub *must not* – istnieje obowiązek prawny, aby zastosować się do zalecenia (zazwyczaj) lub skutki nieprzestrzegania zaleceń mogą być bardzo ciężkie albo potencjalnie zagrażające życiu (czasami)

*should* lub *offer* lub *refer* lub *advice* – istnieje pewność, że dla większości chorych interwencja wiąże się przewagą korzyści nad zagrożeniami i jest opłacalna

*should not* lub *not offer* lub *not refer* lub *not advice* – istnieje pewność, że dla większości chorych interwencja nie będzie korzystna

*consider* – istnieje pewność, że dla większości chorych interwencja wiąże się z przewagą korzyści nad zagrożeniami i jest opłacalna, ale jednocześnie inne opcje terapeutyczne mogą być podobnie opłacalne. Wybór interwencji jest bardziej uzależniony od preferencji i wartości uznawanych przez chorą. W takiej sytuacji personel medyczny powinien poświęcić więcej czasu na rozważenie i przedyskutowanie opcji terapeutycznych z chorą

#### **Wytyczne SOGC 2010:**

Siła dowodu:

I – Dowody uzyskane z co najmniej jednego poprawnie przeprowadzonego randomizowanego badania kontrolnego

II-1 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych nierandomizowanych badań z grupą kontrolną

II-2 – Dowody uzyskane z poprawnie zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub badań kliniczno-kontrolnych, najlepiej przeprowadzone przez więcej niż jeden ośrodek lub grupę badawczą

II-3 – Dowody uzyskane z porównań różnych zmiennych (czasów lub miejsc), z lub bez interwencji. Znaczące wyniki z badań jednoramiennych (jak np. wynik terapii penicyliną w latach 40. XX wieku) mogą być również zawarte w niniejszej kategorii

III – Opinie ekspertów, w oparciu o doświadczenia kliniczne, badania opisowe lub raporty komisji eksperckich

Poziom rekomendacji:

A – Istnieją dobre dowody, aby zalecać postępowanie kliniczne

B – Istnieją wystarczające dowody, aby zalecać postępowanie kliniczne

C – Istnieją sprzeczne dowody, nie jest więc możliwe wydanie pozytywnej lub negatywnej rekomendacji; mogą istnieć inne czynniki wpływające na podjęcie decyzji

D – Istnieją wystarczające dowody, aby nie rekomendować danej metody leczenia

E – Istnieją dobre dowody, aby nie rekomendować danej metody leczenia

---

L – Nie ma wystarczających dowodów (zarówno jakościowych jak i ilościowych), aby wydać rekomendację nt. danej metody; mogą istnieć inne czynniki wpływające na podjęcie decyzji

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych

### **3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania i/lub finansowania leków stosowanych w terapii braku owulacji po nieskutecznym leczeniu CC lub w terapii HH**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono wiele rekomendacji dotyczących stosowania i/lub finansowania leków w leczeniu niepłodności opublikowanych przez zagraniczne organizacje. Spośród nich w niniejszym rozdziale przedstawiono 14 dokumentów, opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat (2005 – 2014), które dotyczyły zastosowania i/lub finansowania leków w populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym.

#### Rekomendacja dla menotropiny:

- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2013, dotycząca stosowania i finansowania menotropiny (Menopur®) w leczeniu m.in. braku owulacji spowodowanej zaburzeniami na osi podwzgórze-przysadka, zaburzeń owulacji czy niepłodności spowodowanej niewystarczającą produkcją śluzu [60].

#### Rekomendacja dla choriogonadotropiny alfa:

- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2009, dotycząca finansowania choriogonadotropiny alfa (Ovitrelle®) w leczeniu braku lub zaburzeń owulacji [61].

#### Rekomendacje dla cytrynianu klomifenu:

- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2014, dotycząca finansowania cytrynianu klomifenu (Clomid®) w leczeniu niepłodności [58];
- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2008, dotycząca finansowania cytrynianu klomifenu (Pergotime®) w leczeniu niepłodności [59].

#### Rekomendacja dla folitropiny alfa:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2009 roku, dotycząca finansowania folitropiny alfa (Gonal®) w leczeniu m.in. braku owulacji u kobiet (w tym z zespołem PCOS), po nieudanej
-

---

terapii cytrynianem klomifenu oraz u kobiet z poważnym deficytem LH i FSH w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków (w skojarzeniu z LH) [56].

Rekomendacje dla folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2013 roku, dotycząca finansowania folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa (Pergoveris<sup>®</sup>) w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków u dorosłych kobiet z ciężkim niedoborem LH i FSH [51].
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2008 roku, dotycząca finansowania folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa (Pergoveris<sup>®</sup>) w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków u kobiet z ciężkim niedoborem LH i FSH [64].

Rekomendacje dla folitropiny beta:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2010 roku, dotycząca finansowania folitropiny beta (Puregon<sup>®</sup>) w leczeniu m.in. braku owulacji u kobiet (w tym z zespołem PCOS), które odbyły leczenie cytrynianem klomifenu z negatywnym skutkiem [52];
- ⊗ Rekomendacja HAS z 2006 roku, dotycząca stosowania folitropiny beta (Puregon PEN<sup>®</sup>) w leczeniu m.in. braku owulacji u kobiet (w tym z zespołem PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu [55].

Rekomendacja dla lutropiny alfa:

- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2012, dotycząca finansowania lutropiny alfa (Luveris<sup>®</sup>) w stymulacji rozwoju pęcherzykowego w skojarzeniu z FSH u dorosłych kobiet z ciężkim niedoborem FSH i LH [63].

Rekomendacje dla octanu gonadoreliny:

- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2009, dotycząca finansowania octanu gonadoreliny (Lutrelif<sup>®</sup>) w leczeniu m.in. braku owulacji klasyfikowanej wg WHO jako grupa I i IIa (w przypadku niepowodzenia terapii cytrynianem klomifenu w skojarzeniu z GnRH) [62];
- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2005, dotycząca finansowania octanu gonadoreliny (Lutrelif<sup>®</sup>) w leczeniu m. in. braku owulacji klasyfikowanej wg WHO jako grupa I i IIa (w przypadku niepowodzenia terapii cytrynianem klomifenu w skojarzeniu z GnRH) [57].

Rekomendacje dla urofolitropiny:

---

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2013 roku, dotycząca finansowania urofolitropiny (Fostimonkit<sup>®</sup>) w leczeniu m.in. braku owulacji u kobiet (w tym z zespołem PCOS), po nieudanej terapii cytrynianem klomifenu [53];
- ⊗ Rekomendacja HAS z 2012 roku, dotycząca finansowania urofolitropiny (Fostimon<sup>®</sup>) w leczeniu m.in. braku owulacji u kobiet (w tym z zespołem PCOS), po nieudanej terapii cytrynianem klomifenu [54].

Wszystkie odnalezione zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania i/lub finansowania leków w terapii niepłodności były pozytywne. Jako uzasadnienie wydania pozytywnej rekomendacji SMC podało, iż dane dostarczone przez wnioskodawcę są wystarczające do wydania rekomendacji (rekomendacja dla leku Pergoveris<sup>®</sup>), a HAS wskazywała:

- ⊗ istotność leczenia danym lekiem w zakresie zarejestrowanych wskazań (menotropina i urofolitropina);
- ⊗ brak zmiany wcześniej podjętej decyzji, mimo nowych danych dotyczących danego leku (choriogonadotropina alfa, cytrynian klomifenu, folitropina alfa, folitropina alfa w połączeniu z lutropiną alfa, folitropina beta, lutropina alfa, octan gonadoreliny, urofolitropina).

W leczeniu braku owulacji spowodowanej zaburzeniami na osi podwzgórze-przysadka-jajniki (gr. II zaburzeń owulacji wg WHO) pozytywne rekomendacje uzyskały takie terapie (stosowane w celu stymulacji rozwoju pęcherzykowego) jak: menotropina, cytrynian klomifenu, folitropina alfa, folitropina beta, urofolitropina oraz octan gonadoreliny.

Z kolei w terapii kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (gr. I zaburzeń owulacji wg WHO) rekomendowanymi terapiami stosowanymi w celu stymulacji rozwoju pęcherzykowego są: menotropina, folitropina alfa (rekomendowane zastosowanie z LH), lutropina alfa (rekomendowane zastosowanie z FSH), folitropina alfa w połączeniu z lutropiną alfa oraz octan gonadoreliny.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania i/lub finansowania leków w terapii niepłodności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania i/lub finansowania leków w terapii niepłodności**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
<b>Menotropina</b>			
HAS 2013	Menotropina (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) Menopur®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje umieszczenie menotropiny na liście leków refundowanych oraz na liście leków zatwierdzonych do stosowania w ramach zarejestrowanych wskazań, m.in. w braku owulacji spowodowanej zaburzeniami na osi podwzgórze-przysadka, zaburzeń owulacji czy niepłodności spowodowanej niewystarczającą produkcją śluzu. <b>Uzasadnienie:</b> Stosowanie menotropiny w zakresie zarejestrowanych wskazań jest istotne. Lek ten jest przyjmowany po innych terapiach, które nie są skuteczne.
<b>Choriogonadotropina alfa</b>			
HAS 2009	Choriogonadotropina alfa (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) Ovitrelle®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie choriogonadotropiny alfa w leczeniu braku lub zaburzeń owulacji po wcześniejszej stymulacji rozwoju pęcherzykowego. <b>Uzasadnienie:</b> Nowe dane nie zmieniły opinii HAS w sprawie finansowania choriogonadotropiny alfa w ramach zarejestrowanych wskazań.
<b>Cytrynian klomifenu</b>			
HAS 2014	Cytrynian klomifenu (tabletki) Clomid®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie cytrynianu klomifenu w leczeniu niepłodności przy jednoczesnej normoprolaktynemii. <b>Uzasadnienie:</b> Niepłodność obniża jakość życia par. Cytrynian klomifenu jest częścią terapii niepłodności. Ponadto wykazuje znaczącą skuteczność i bezpieczeństwo w jej leczeniu.
HAS 2008	Cytrynian klomifenu (tabletki dzielone) Pergotime®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie cytrynianu klomifenu w leczeniu niepłodności przy jednoczesnej normoprolaktynemii. <b>Uzasadnienie:</b> Nowe dane nie zmieniły opinii HAS w sprawie finansowania cytrynianu klomifenu w ramach zarejestrowanych wskazań.
<b>Folitropina alfa</b>			
HAS 2009	Folitropina alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu) Gonal®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie produktu leczniczego Gonal® w zakresie wskazań do stosowania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w braku owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, które nie odpowiedziały pozytywnie na terapię cytrynianem klomifenu;</li> <li>⊗ u kobiet, posiadających poważny deficyt LH i FSH (stężenie endogennego LH w osoczu poniżej 1,2 j.m./l) w celu stymulacji rozwoju pęcherzyków (rekomenduje się podawanie Gonalu® w połączeniu z LH).</li> </ul> <b>Uzasadnienie:</b> Nowe dane nie zmieniły opinii HAS w sprawie finansowania folitropiny alfa w ramach zarejestrowanych wskazań.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
<b>Folitropina alfa i lutropina alfa</b>			
HAS 2013	Folitropina alfa i lutropina alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) Pergoveris®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa w terapii stymulującej rozwój pęcherzyków u dorosłych kobiet z ciężkim deficytem LH i FSH (stężenie endogennego LH w osoczu poniżej 1,2 j.m./l). <b>Uzasadnienie:</b> Niepłodność obniża jakość życia par. Folitropina alfa jest częścią terapii niepłodności. Ponadto wykazuje znaczącą skuteczność i bezpieczeństwo w jej leczeniu.
SMC 2008	Folitropina alfa i lutropina alfa (roztwór do wstrzykiwań) Pergoveris®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> produkt leczniczy Pergoveris® jest rekomendowany przez SMC jako terapia stymulująca rozwój pęcherzyków jajnikowych, u kobiet z ciężkim niedoborem LH i FSH (poziom endogennego LH w osoczu poniżej 1,2 j.m./l). Lek ten może być stosowany, jeżeli zasadne jest zastosowanie zarówno FSH, jak i LH jednocześnie. <b>Uzasadnienie:</b> Dane dostarczone przez wnioskodawcę uznano za wystarczające do wydania rekomendacji.
<b>Folitropina beta</b>			
HAS 2010	Folitropina beta (roztwór do wstrzykiwań) Puregon®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie produktu leczniczego Puregon® jako terapii m.in.: braku owulacji u kobiet (w tym zespołu policystycznych jajników), które odbyły leczenie cytrynianem klomifenu z negatywnym skutkiem. <b>Uzasadnienie:</b> Nowe dane nie zmieniły opinii HAS w sprawie finansowania folitropiny beta w ramach zarejestrowanych wskazań.
HAS 2006	Folitropina beta (wstrzykiwacz wielokrotnego użytku) Puregon PEN®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS uznał za zasadne przedłużenie rejestracji produktu leczniczego Puregon PEN® w zakresie m.in.: brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, które nie odpowiedziały pozytywnie na terapię cytrynianem klomifenu. <b>Uzasadnienie:</b> Puregon PEN® jest wartościową terapią, przynoszącą korzyści zdrowiu publicznemu.
<b>Lutropina alfa</b>			
HAS 2012	Lutropina alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) Luveris®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie lutropiny alfa w stymulacji rozwoju pęcherzykowego w skojarzeniu z FSH u dorosłych kobiet z ciężkim niedoborem FSH i LH. <b>Uzasadnienie:</b> Niepłodność obniża jakość życia par. Lutropina alfa jest częścią terapii niepłodności. Ponadto wykazuje znaczącą skuteczność i bezpieczeństwo w jej leczeniu.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
<b>Octan gonadoreliny</b>			
HAS 2009	Octan gonadoreliny (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) Lutrelef®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie octanu gonadoreliny w ramach zarejestrowanych wskazań – jednym ze wskazań jest brak owulacji klasyfikowanej wg WHO jako grupa I (w ramach I linii leczenia) i IIa* (w ramach II linii leczenia po niepowodzeniu terapii cytrynianem kломifenu). <b>Uzasadnienie:</b> Nowe dane nie zmieniły opinii HAS w sprawie finansowania octanu gonadoreliny w ramach zarejestrowanych wskazań.
HAS 2005	Octan gonadoreliny (liofilizowany, podawany pozajelitowo) Lutrelef®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie octanu gonadoreliny w ramach zarejestrowanych wskazań – jednym ze wskazań jest brak owulacji klasyfikowanej wg WHO jako grupa I (w ramach I linii leczenia) i IIa (w ramach II linii leczenia po niepowodzeniu terapii cytrynianem kломifenu). <b>Uzasadnienie:</b> Octan gonadoreliny jest częścią terapii zaburzeń owulacji. Ponadto wykazuje znaczącą skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu wspomnianych zaburzeń owulacji.
<b>Urofolitropina</b>			
HAS 2013	Urofolitropina (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) Fostimonkit®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS opowiada się za umieszczeniem produktu leczniczego Fostimonkit® na liście leków refundowanych przy stosowaniu jej u kobiet z brakiem owulacji (w tym z zespołem PCOS) po nieskutecznej terapii cytrynianem kломifenu (II linia leczenia). <b>Uzasadnienie:</b> Stosowanie leku Fostimonkit® w wyżej wymienionym wskazaniu jest istotne.
HAS 2012	Urofolitropina (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) Fostimon®	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje dalsze finansowanie produktu leczniczego Fostimon® w zakresie wskazań do stosowania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ w braku owulacji (w tym PCOS) u kobiet, które nie odpowiedziały na terapię cytrynianem kломifenu;</li> </ul> <b>Uzasadnienie:</b> Niepłodność obniża jakość życia par. Urofolitropina jest częścią terapii niepłodności. Ponadto wykazuje znaczącą skuteczność i bezpieczeństwo w jej leczeniu.

\*prawdopodobnie dotyczy grupy II, nie odnaleziono klasyfikacji uwzględniającej grupę IIa zaburzeń owulacji

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji

### 3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia niepłodności

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez polskie organizacje i polskich specjalistów, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii niepłodności (podobnie jak w powyższym rozdziale przedstawiono jedynie informacje dotyczące postępowania w populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym):

- ⊗ Wytyczne Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu „Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności” pod redakcją prof. dr hab. n. med. Sławomira Wołczyńskiego i dr n. med. Michała Radwana z roku 2007 [67];
- ⊗ Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu z roku 2012, dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności (opublikowane w 2 dokumentach) [65, 66].

Wymienione dokumenty przedstawiają spójne stanowisko polskich specjalistów, które zostało przedstawione poniżej.

Według polskich wytycznych, u kobiet z brakiem jajczkowania, które planują zajść w ciążę, wskazana jest farmakologiczna indukcja monoowulacji. Przed przystąpieniem do terapii należy ustalić przyczynę zaburzeń funkcji jajnika oraz unormować masę ciała kobiety. Konieczna jest również weryfikacja drożności jajowodów oraz ocena nasienia partnera. Stymulacja owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania.

U kobiet z hiperprolaktynemią stosuje się leki z grupy **agonistów receptora dopaminy**, zaś u kobiet z PCOS **cytrynian klomifenu**, **gonadotropiny rekombinowane** oraz **wysokooczyszczone preparaty moczopochodne gonadotropin menopauzalnych**. Dodatkowo u kobiet ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy może być wskazane podanie **metforminy**. Inne preparaty, takie jak: tamoksyfen, inhibitory aromatazy (letrozol) nie są rekomendowane ze względu na brak rejestracji. U chorych z zaburzeniami owulacji gr I wg WHO (hipogonadyzm hipogonadotropowy) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie preparatów **HMG** lub **kombinacji preparatów rekombinowanych FSH i LH**. Nie zaleca się rutynowego łączenia cytrynianu klomifenu z: lekami zmniejszającymi insulinooporność i hiperinsulinizm, bromergonem lub estrogenami. W szczególnych przypadkach można rozważyć połączenie cytrynianu klomifenu z glikokortykoidami.



---

U kobiet z brakiem odpowiedzi jajników na stymulację samym cytrynianem klomifenu można dołączyć gonadotropiny (FSH/LH). HCG można podawać w celu programowania czasu owulacji.

Postępowanie w przypadku niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia:

Niepłodność idiopatyczną definiuje się, jako niemożność zajścia w ciążę, bez możliwości ustalenia przyczyny w trakcie rutynowych badań klinicznych. Sposób postępowania w znacznej mierze zależy od wieku kobiety i czasu trwania niepłodności.

W grupie wiekowej poniżej 30. roku życia i czasie trwania niepłodności do 2 – 3 lat należy rozważyć stymulację owulacji cytrynianem klomifenu do 6 cykli. W przypadku niepowodzenia zaleca się wykonanie inseminacji domacicznej w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami (maksymalnie do 6 cykli).

W przypadku grupy wiekowej 30 – 35 lat wyczekiwanie wsparte jedynie cytrynianem klomifenu nie jest wskazane. Zaleca się wykonanie inseminacji domacicznej w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami (maksymalnie do 6 cykli).

W grupie wiekowej 35 – 39 lat zaleca się inseminacje domaciczne w cyklach indukowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami.

Nie zaleca się regulacji miesiączek gestagenami, immunoterapii, stosowania agonistów dopaminergicznych, leczenia empirycznego domniemanej endometriozy ani antybiotykoterapii domniemanych zmian zapalnych. Nie ma dowodów na to, że zastosowanie tych metod poprawia wskaźniki ciąży u par z niepłodnością idiopatyczną.

Postępowanie u chorych z PCOS:

U chorych z zespołem policystycznych jajników zalecana jest **laparoskopowa operacja jajników** (elektrokauteryzacja, diatermia jajnika lub częściowa klinowa resekcja jajników). Powinna być ona stosowana wyłącznie w przypadku braku odpowiedzi na stymulację farmakologiczną.

Terapia braku owulacji spowodowanej hiperprolaktynemią:

U chorych z podwyższonym stężeniem prolaktyny powodującym wtórnie zahamowanie wydzielania gonadotropin stosuje się przywrócenie wydzielania LH i FSH podając agonistów receptora dopaminergicznego. Zahamowanie wydzielania prolaktyny powoduje przywrócenie jajczkowania. W indukcji jajczkowania stosuje się preparaty: bromergonu, cabergoliny, chinolidu. W przypadku braku odpowiedzi zaleca się dołączenie cytrynianu klomifenu lub gonadotropin.

---

---

### Leczenie endometriozy związanej z niepłodnością

W endometriozie o minimalnym lub łagodnym nasileniu laparoskopowe usunięcie jej ognisk oraz ewentualnych zrostów poprawia płodność oraz zwiększa odsetek porodów. Gdy wskazaniem do operacji jest endometrioza, do zabiegu nie należy kwalifikować kobiet z torbielami mniejszymi niż 4 cm, ponieważ zabieg zmniejsza rezerwę jajnikową nie zwiększając szansy na ciążę. Dalsze postępowanie jest zależne od wieku kobiet.

W przypadku endometriozy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wskazane jest leczenie operacyjne polegające na usunięciu widocznych ognisk endometriozy oraz przywróceniu prawidłowych warunków anatomicznych.

### Inseminacja domaciczna

Wskazania do zabiegu obejmują: niepłodność idiopatyczną, endometriozę I lub II stopnia, oraz łagodny czynnik męski niepłodności (w tym zaburzenia ejakulacji). Podstawowym lekiem stosowanym w stymulacji owulacji przed wykonaniem inseminacji domacicznej jest cytrynian kłomifenu, a w przypadku braku reakcji na lek, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz gdy wiek kobiety przekracza 37 lat, rekomenduje się stosowanie gonadotropin (rFSH lub HMG).

## **3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii niepłodności**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów, opublikowanych przez AOTM, opisujących aktualne rekomendacje Prezesa AOTM i stanowiska Rady Przejrzystości AOTM dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu niepłodności kobiet (przedstawiono jedynie dane dotyczące populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym).

Odnalezione dokumenty dotyczą folitropiny alfa, folitropiny beta oraz urofolitropiny. Opiniowana technologia medyczna (menotropina) była już oceniana przez AOTM jednak ocena ta nie dotyczyła analizowanego wskazania, nie została więc przedstawiona w niniejszym rozdziale.

### Rekomendacje i stanowiska dla folitropiny alfa:

- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2014 z dnia 19 maja 2014 r., dotyczące objęcia refundacją leku Gonal-f® (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 75 j.m.

- 
- + ampułko-strzykawka) m.in. w leczeniu braku jajczkowania (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH [74];
- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2014 z dnia 19 maja 2014 r., dotyczące objęcia refundacją leku Gonal-f<sup>®</sup> (roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego 900 j.m./1,5 ml + wstrzykiwacz) m.in. w leczeniu braku jajczkowania (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH [75];
  - ⊗ Rekomendacja nr 123/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Gonal-f<sup>®</sup> (roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego 900 j.m./1,5 ml + wstrzykiwacz + igły oraz proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 75 ml + ampułko-strzykawka) w leczeniu m.in. braku jajczkowania (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH [69];
  - ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r., dotyczące objęcia refundacją leku Gonal-f<sup>®</sup> (roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego 300 j.m./0,5 ml) m.in. w leczeniu braku jajczkowania (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH [77];
  - ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r., dotyczące objęcia refundacją leku Gonal-f<sup>®</sup> (roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego 450 j.m./0,75 ml) m.in. w leczeniu braku jajczkowania (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w stymulacji
-

---

wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH [78];

- ⊗ Rekomendacja nr 141/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Gonal-f<sup>®</sup> (proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 300 j.m./0,5 ml + wstrzykiwacz oraz 450 j.m./0,75 ml + wstrzykiwacz) m.in. w leczeniu braku jajczkowania (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH [71].

#### Rekomendacja i stanowiska dla folitropiny beta:

- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r., dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Puregon<sup>®</sup> (roztwór do wstrzykiwań 300 j.m./0,36 ml) w leczeniu m. in. braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu [72];
- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r., dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Puregon<sup>®</sup> (roztwór do wstrzykiwań 600 j.m./0,72 ml) w leczeniu m. in. braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu [73];
- ⊗ Rekomendacja nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Puregon<sup>®</sup> (roztwór do wstrzykiwań 300 j.m./ 0,36 ml oraz 600 j.m./ 0,72 ml) w leczeniu m. in. braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu [68].

#### Rekomendacja i stanowisko dla urofolitropiny:

- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2014 z dnia 19 maja 2014 r., dotyczące objęcia refundacją leku Fostimon<sup>®</sup> (proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 75 j.m./ 1 ml) m.in. w leczeniu braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu [76];
-

- ⊗ Rekomendacja nr 124/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, dotycząca objęcia refundacją leku Fostimon® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 75 j.m./ 1 ml) m.in. w leczeniu braku owulacji (włączając zespół policystycznych jajników) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu [70].

Wszystkie odnalezione dokumenty, prezentujące zarówno rekomendacje Prezesa AOTM, jak i stanowiska Rady Przejrzystości, dotyczące finansowania folitropiny alfa, folitropiny beta i urofolitropiny były pozytywne. AOTM rekomenduje stosowanie wszystkich wymienionych substancji czynnych **w leczeniu braku owulacji u kobiet, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu**, a w przypadku folitropiny alfa także **w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH**. Według AOTM dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wymienionych wyżej leków we wspomnianych populacjach.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania wyżej wspomnianych leków przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania terapii stosowanych w leczeniu niepłodności**

Organizacja i numer rekomendacji / stanowiska	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
<p>Rada Przejrzystości AOTM 140/2014, 166/2014 i 167/2014 Prezes AOTM 123/2014 i 141/2014</p>	<p>Folitropina alfa (roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego) Gonal-f®</p>	<p>Pozytywna</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gonal-f® (folitropina alfa) m.in. w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu;</li> <li>⊗ stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.</li> </ul> <p>Prezes AOTM przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gonal-f® (folitropina alfa) m.in. w ramach wymienionych wyżej wskazań z ryczałtowym poziomem odpłatności dla kobiet, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla wszystkich gonadotropin.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dowody naukowe potwierdzają dla wnioskowanych wskazań</p>

Organizacja i numer rekomendacji / stanowiska	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
			skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny alfa, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem technologii alternatywnych. Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają stanowiska ekspertów klinicznych oraz odnalezione francuskie rekomendacje refundacyjne zalecające finansowanie produktu leczniczego Gonal-f®. Dodatkowo w większości krajów europejskich, dla których otrzymano informacje od wnioskodawcy, lek jest finansowany ze środków publicznych.
Rada Przejrzystości AOTM 139/2014 Prezes AOTM 123/2014	Folitropina alfa (roztwór do wstrzykiwań w ampułko – strzykawce) Gonal-f®	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości AOTM uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gonal-f® (folitropina alfa) m.in. w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu;</li> <li>⊗ w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH.</li> </ul> <p>Prezes AOTM przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gonal-f® (folitropina alfa) m.in. w podanych wyżej wskazaniach z ryczałtowym poziomem odpłatności dla kobiet, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla wszystkich gonadotropin.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dowody naukowe, odnalezione rekomendacje, opinie ekspertów oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu w II linii leczenia braku owulacji (w tym PCOS) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz w I linii leczenia w drugim wymienionym powyżej wskazaniu, przy istniejących alternatywach terapeutycznych.</p>
Rada Przejrzystości AOTM 14/2014 i 15/2014 Prezes AOTM 9/2014	Folitropina beta (roztwór do wstrzykiwań) Puregon®	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości AOTM uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Puregon® (folitropina beta) m.in. w braku owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.</p> <p>Prezes AOTM przychylił się do opinii Rady Przejrzystości i rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Puregon® (folitropina beta) w wyżej wymienionym wskazaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej</p>

Organizacja i numer rekomendacji / stanowiska	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
			substancji czynnej w wymienionym wskazaniu.
Rada Przejrzystości AOTM 141/2014 Prezes AOTM 124/2014	Urofolitropina (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) Fostimon®	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości AOTM uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostimon® (urofolitropina) m.in. w leczeniu braku owulacji (w tym PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu.</p> <p>Prezes AOTM przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fostimon® (urofolitropina) m.in. w wymienionym wyżej wskazaniu z ryczałtowym poziomem odpłatności dla kobiet, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla wszystkich gonadotropin.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dowody naukowe, odnalezione rekomendacje, opinie ekspertów oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu, które są porównywalne ze skutecznością i bezpieczeństwem rekombinowanych gonadotropin.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji lub stanowisk dotyczących finansowania leków w terapii niepłodności

## 4. Interwencja – menotropina

Produkt leczniczy Menopur® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 6 września 2010 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Ferring GmbH. Produkt leczniczy Menopur® dostępny jest w postaci proszku, zawierającego menotropinę i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 3 różnych dawkach odpowiadających: 75 j.m. FSH + 75 j.m. LH, 600 j.m FSH + 600 j.m. LH lub 1200 j.m. FSH + 1200 j.m. LH [8, 40].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) menotropina należy do grupy farmakoterapeutycznej: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny i inne leki pobudzające owulację, gonadotropiny, menotropina, kod ATC: G 03 GA 02 [8].

### 4.1. Działanie leku

Produkt leczniczy Menopur® w swoim składzie zawiera menotropinę (HMG – ang. *human menopausal gonadotropin*, zwaną także ludzką gonadotropiną menopauzalną), która składa

się z hormonu folikulotropowego i hormonu luteinizującego (LH). Dodatkowo, w produkcie leczniczym Menopur<sup>®</sup> obecna jest ludzka gonadotropina kosmówkowa (HCG) – hormon występujący w moczu kobiet po menopauzie, która wzmacnia aktywność LH [8].

Menotropina, łączy w sobie aktywność FSH i LH. W ten sposób 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 niskie stężenie estradiolu, co może skutkować niewystarczającą dojrzałością pęcherzyków [8].

## 4.2. Zarejestrowane wskazania

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

### U kobiet:

- ⊗ brak owulacji (w tym również PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem kломifenu lub stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym lub kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach ART, takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. *in vitro fertilisation/embryo transfer* – IVF/ET), przeniesienie gamety do jajowodu (ang. *gamete intrafallopian transfer* – GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection* – ICSI);

### U mężczyzn:

- ⊗ niepłodność u mężczyzn z hipo- lub normogonadotropową niewydolnością gonad: w skojarzeniu z HCG w celu stymulacji spermatogenezy [8].



### 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dawkowanie i sposób przyjmowania produktu leczniczego Menopur® w ramach leczenia niepłodności kobiet z brakiem owulacji, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu lub w ramach stymulacji rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Leczenie produktem Menopur® powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności. Produkt ten podawany jest w formie iniekcji podskórnych lub domięśniowych (schemat dawkowania jest taki sam) [8].

Istnieją duże międzyosobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, iż ustalenie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. Dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od reakcji jajników. Produkt leczniczy Menopur® może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny — GnRH. Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania terapii mogą się zmienić w zależności od konkretnego protokołu leczenia [8].

Celem stosowania produktu leczniczego Menopur® jest uzyskanie rozwoju pojedynczego pęcherzyka Graafa, z którego, po podaniu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej zostanie uwolniona komórka jajowa [8].

Leczenie produktem Menopur® należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu miesięczkowego. Zalecana dawka początkowa leku Menopur® wynosi od 75 j.m. FSH + 75 j.m. LH do 150 j.m. FSH + 150 j.m. LH na dobę. Dawkę tę należy utrzymać przez co najmniej 7 dni. Kolejne dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji leczonej kobiety, ocenianej na podstawie danych klinicznych (w tym: ultrasonografia jajników lub ultrasonografia jajników w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu). Zmiany dawki nie należy dokonywać częściej niż co 7 dni. Zalecane zwiększenie dawki wynosi 37,5 j.m. FSH + 37,5 j.m. LH na jedną zmianę. Nie należy zwiększać dawki jednorazowo o więcej niż 75 j.m. FSH + 75 j.m. LH. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 225 j.m. FSH + 225 j.m. LH. Jeśli u leczonej kobiety nie stwierdza się odpowiedniej reakcji po 4 tygodniach terapii, to ten cykl leczenia należy przerwać, a nowy cykl należy rozpocząć od dawki początkowej większej niż zastosowana w przerwany cykl. Kiedy uzyskana jest optymalna stymulacja, następnego dnia po ostatnim wstrzyknięciu produktu leczniczego Menopur® należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu od 5 000 j.m. do 10 000 j.m. HCG.

Leczonej kobiecie zaleca się odbycie stosunku płciowego w dniu podania HCG oraz w następnym dniu po podaniu HCG. Alternatywnie, może zostać przeprowadzona inseminacja domaciczna. W przypadku uzyskania nadmiernej reakcji na produkt leczniczy Menopur® terapię należy przerwać i odstąpić od podania HCG, a kobieta leczona powinna zastosować mechaniczną metodę antykoncepcji lub powstrzymać się od odbywania stosunków płciowych do momentu wystąpienia następnego krwawienia miesięczkowego [8].

## 5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych [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. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji dotyczących stosowania i/lub finansowania terapii w leczeniu niepłodności wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez AOTM.

Na podstawie odnalezionych dokumentów stwierdzono, że wybór metody leczenia niepłodności podyktowany jest jej rodzajem.

W leczeniu zaburzeń owulacji gr. II wg WHO po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu, przez zagraniczne wytyczne wskazywane są przede wszystkim **gonadotropiny**, **laparoskopowa operacja jajników** lub **cytrynian klomifenu w skojarzeniu z metforminą**, jeżeli nie były one stosowane w I linii leczenia. Według wytycznych HKCOG z 2011 roku HMG, urofolitropina i rekombinowane FSH są równie skuteczne i nie różnią się pod względem wpływu na wskaźnik owulacji i ryzyko komplikacji. Terapię cytrynianem klomifenu w skojarzeniu z metforminą zaleca się zwłaszcza u otyłych kobiet z PCOS. Według polskich wytycznych, u kobiet z brakiem owulacji, które planują ciążę, wskazana jest farmakologiczna indukcja monoowulacji. Po niepowodzeniu zastosowanej uprzednio terapii (cytrynianem klomifenu) zalecane jest dołączenie leczenia **gonadotropinami** (LH lub FSH) lub, w przypadku PCOS, **laparoskopowa operacja jajników**.

W opisywanej populacji spośród terapii zalecanych w wytycznych pozytywne rekomendacje (za granicą) zostały wydane dla menotropiny, folitropiny alfa, folitropiny beta, urofolitropiny. Natomiast w Polsce pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania uzyskały **folitropina alfa**, **folitropina beta** oraz **urofolitropina**.

Spośród wyżej wymienionych substancji, w Polsce w opisywanej populacji finansowane ze środków publicznych są: **folitropina alfa, folitropina beta, urofolitropina oraz metformina** (na mocy Obwieszczenia MZ 30), prawdopodobnie także **laparoskopowa operacja jajników** (na mocy Zarządzenia Prezesa NFZ<sup>14</sup> [44], Jednorodne Grupy Pacjentów M31 Leczenie niepłodności żeńskiej).

W przypadku zaburzeń owulacji gr. I wg WHO zagraniczne wytyczne wskazują, iż największe korzyści uzyskiwane są po zastosowaniu **gonadotropin**, alternatywnie można zastosować **GnRH**. W polskich wytycznych obok HMG także wskazywane są inne **gonadotropiny** (łącznie zastosowanie rekombinowanych FSH i LH).

Spośród terapii zalecanych w wytycznych, pozytywne rekomendacje wydane przez zagraniczne organizacje uzyskały: menotropina, FSH $\alpha$  (z zastrzeżeniem, że powinien być stosowany łącznie z LH), LH $\alpha$ <sup>15</sup> (z zastrzeżeniem, że powinien być łączony z FSH) oraz preparat zawierający połączone **FSH $\alpha$  i LH $\alpha$**  w jednym roztworze do wstrzykiwań. W Polsce pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania w opisywanej populacji uzyskała folitropina alfa (z zastrzeżeniem, że należy ją stosować łącznie z LH).

W Polsce spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, w opisywanej populacji finansowana ze środków publicznych jest **folitropina alfa** (na mocy Obwieszczenia MZ 30).

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35] 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) [42] wykonując analizę kliniczną należy przeprowadzić 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.

---

<sup>14</sup> Narodowy Fundusz zdrowia

<sup>15</sup> ang. *luteinizing hormone alfa* – hormon luteinizujący alfa, lutropina alfa

Na podstawie aktualnego na dzień 1 listopada 2014 r. *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* w sprawie wykazu leków refundowanych oraz Zarządzenia Prezesa NFZ stwierdzono, iż spośród zalecanych terapii obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są: w zaburzeniach owulacji gr. II wg WHO:

- ⊗ folitropina alfa;
  - ⊗ folitropina beta;
  - ⊗ urofolitropina;
  - ⊗ metformina (tylko u kobiet z PCOS);
  - ⊗ laparoskopowa operacja jajników (prawdopodobnie).
- ⊗ w zaburzeniach owulacji gr. I wg WHO:
- ⊗ folitropina alfa.

W przypadku chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (I gr. zaburzeń owulacji wg WHO) zalecanym postępowaniem terapeutycznym jest stosowanie folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa. Tylko jedna z tych substancji jest w Polsce finansowana ze środków publicznych (terapia jest więc częściowo refundowana), jednak z powodu braku innych w pełni refundowanych opcji terapeutycznych uznano za zasadne wskazanie jako komparatora dla HMG folitropiny alfa w połączeniu z lutropiną alfa.

Z kolei w leczeniu niepłodności u chorych z zaburzeniami owulacji gr. II wg WHO poza gonadotropinami zalecane są także: laparoskopowa operacja jajników oraz metformina w połączeniu z cytrynianem klomifenu. W Polsce cytrynian klomifenu nie jest finansowany ze środków publicznych w opisywanym wskazaniu. W pełni refundowanymi opcjami terapeutycznymi alternatywnymi dla HMG pozostają więc gonadotropiny i laparoskopowa operacja jajników. Jako zasadne uznano wskazanie, iż najbardziej właściwą alternatywą dla HMG będzie farmakoterapia, czyli gonadotropiny (folitropina alfa, folitropina beta oraz urofolitropina).

Na podstawie powyższej analizy zalecanych opcji terapeutycznych oraz terapii finansowanych w Polsce, określono iż komparatorami dla leku Menopur<sup>®</sup> w zdefiniowanej populacji docelowej są:

- ⊗ w zaburzeniach owulacji gr. II wg WHO po braku pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu:
  - ⊗ **folitropina alfa;**

- ⊗ **folitropina beta;**
- ⊗ **urolitropina;**
- ⊗ w zaburzeniach owulacji gr. I wg WHO:
  - ⊗ **folitropina alfa w połączeniu z LH.**

## **6.1. Grupa II zaburzeń owulacji wg WHO po braku pozytywnej reakcji na leczenie CC**

### **6.1.1. Folitropina alfa**

Folitropina alfa jest substancją czynną m.in. produktu Gonal-f®. Lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 października 1995 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Merck Serono Europe Ltd. [6, 38]. Folitropina alfa dostępna jest w wielu postaciach m.in. w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 75 j.m., 300 j.m., 450 j.m. lub 1050 j.m. oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań, zawierającego 300 j.m., 450 j.m. lub 900 j.m.[31].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) folitropina alfa należy do grupy farmakoterapeutycznej: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, hormony płciowe i modulatory i modulatory układu płciowego, gonadotropiny i inne leki pobudzające owulację, gonadotropiny, folitropina alfa, kod ATC: G 03 GA 05 [40].

#### **6.1.1.1. Działanie leku**

Najistotniejszym 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. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych i steroidogenezę, mimo nieoznaczalnego stężenia LH [6].

#### **6.1.1.2. Zarejestrowane wskazania**

Folitropina alfa wskazana jest w leczeniu braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u dorosłych kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kломifenu oraz w skojarzeniu z lutropiną w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych

u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem FSH i LH (w badaniach klinicznych kobiety wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy poniżej 1,2 j.m./l).

Poza tym, folitropina alfa wskazana jest u dorosłych kobiet w ramach stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych w ramach technik rozrodu wspomaganego, takich jak zapłodnienie pozaustrojowe oraz dojajowodowe podanie gamet lub zygoty; a także u dorosłych mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym w ramach stymulacji spermatogenezy [6].

### **6.1.1.3. Dawkowanie i sposób podawania**

Terapię lekiem Gonal-f® należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w terapii zaburzeń płodności [6].

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Gonal-f® są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanej z moczu. Dawki dobowe, schematy podawania oraz procedury monitorowania terapii nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu.

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród specjalistów w leczeniu niepłodności wykazano, że [redacted]. Szczegóły badania ankietowego zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.1).

Poniżej podano schemat dawkowania i sposób podawania w analizowanej populacji docelowej.

#### **Dawkowanie**

##### **Kobiety z brakiem owulacji, w tym z PCOS**

Produkt leczniczy Gonal-f® może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego [6].

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie opisywanego produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. folitropiny alfa na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Terapia powinna być modyfikowana w zależności od indywidualnej odpowiedzi chorej, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i/lub wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobowa zwykle nie

przekracza 225 j.m. folitropiny alfa. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, leczenie należy przerwać i chora musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić terapię rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu [6].

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu leczniczego Gonal-f<sup>®</sup> należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (rHCG, ang. *recombinant human chorionic gonadotropin* – *rekombinowana ludzka gonadotropina kosmówkowa*) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. HCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu HCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie domaciczne [6].

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania HCG. Terapię należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu [6].

#### Kobiety z brakiem jajczkowania wywołanym, czyli inaczej znacznym niedoborem LH i FSH

Folitropina alfa powinna być podawana w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że chore te nie miesiączkują i mają niskie stężenie endogennego estrogenu, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie [6].

Zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. folitropiny alfa na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi chorej, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów [6].

Jeżeli konieczne jest zwiększenie dawki folitropiny alfa, należy zwiększyć ją o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni [6].

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu folitropiny alfa i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 µg rHCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. HCG. Zaleca się, aby chora odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu HCG, alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI (ang. *intrauterine insemination* – inseminacja domaciczna) [6].

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/HCG) może doprowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego [6].

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, terapię należy przerwać i zaniechać podania HCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu [6].

### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Gonal-f® przeznaczony jest do podania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Gonal-f® należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu Gonal-f® przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać codziennie [6].

## **6.1.2. Folitropina beta**

Folitropina beta jest substancją czynną m.in. produktu Puregon®. Lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 3 maja 1996 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Merck Sharp & Dohme Limited [9, 38]. Folitropina beta w formie produktu Puregon® dostępna jest w postaci roztworu do wstrzykiwań, zawierającego 50 j.m./ 0,05 ml, 75 j.m./0,05 ml, 100 j.m./0,05 ml, 150 j.m./0,5 ml, 150 j.m./0,18 ml, 200 j.m./0,5 ml, 225 j.m./0,5 ml, 300 j.m./0,36 ml, 600 j.m./0,72 ml lub 900 j.m./1,08 ml [16].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) folitropina beta należy do grupy farmakoterapeutycznej: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny i inne leki pobudzające owulację, gonadotropiny, folitropina beta, kod ATC: G 03 GA 06 [40].

### **6.1.2.1. Działanie leku**

Folitropina beta zawarta w produkcie leczniczym Puregon® jest rekombinowanym hormonem, wytwarzanym poprzez zastosowanie techniki rekombinacji kwasu deoksyrybonukleinowego, z wykorzystaniem linii komórek jajnika chomika chińskiego, transfekowanych genami kodującymi podjednostki ludzkiej folitropiny. Pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa hormonu jest identyczna z naturalną ludzką folitropiną. Wiadomo natomiast, że istnieją niewielkie różnice w strukturze łańcucha węglowodanowego [9].



Folitropina jest niezbędna do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. U kobiet odpowiednie stężenie folitropiny jest niezbędne do zapoczątkowania wzrostu pęcherzyków w jajniku. Od jej stężenia zależy także liczba dojrzewających pęcherzyków i czas dojrzewania. Po leczeniu produktem Puregon<sup>®</sup> zazwyczaj podaje się HCG w celu zakończenia fazy dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, wznowienia podziału mejotycznego oraz pęknięcia pęcherzyka [9].

### **6.1.2.2. Zarejestrowane wskazania**

Folitropina beta wskazana jest w leczeniu braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u dorosłych kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kломifenu, a także:

- ⊕ u dorosłych kobiet w ramach stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych w ramach technik rozrodo wspomaganego, takich jak: zapłodnienie pozaustrojowe, dojazdowodowe podanie gamet czy wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej;
- ⊕ u dorosłych mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym w ramach leczenia zaburzeń spermatogenezy [9].

### **6.1.2.3. Dawkowanie i sposób podawania**

Terapię lekiem Puregon<sup>®</sup> należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w terapii zaburzeń płodności. Pierwsze wstrzyknięcie tego leku powinno odbywać się pod nadzorem lekarza [9].

Poniżej podano schemat dawkowania i sposób podawania leku Puregon<sup>®</sup> w leczeniu braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u dorosłych kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kломifenu.

#### **Dawkowanie**

Istnieją znaczne między- oraz wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę folitropiny beta należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej rozwoju pęcherzyków jajnikowych. Pomocne może być również jednoczesne oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy krwi [9].

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród specjalistów w leczeniu niepłodności wykazano, że [REDACTED]. Szczegóły badania ankietowego zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.1).

Zalecany jest sekwencyjny schemat leczniczy, rozpoczynający się od stosowania 50 j.m. produktu Puregon® na dobę. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej 7 dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dobową zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i/lub stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i/lub gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pg/ml (1 000-3 000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puregon® i można wywołać owulację poprzez podanie HCG. Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dobową dawkę produktu. Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży wielopłodowej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania HCG [9].

### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Puregon® należy podawać domięśniowo lub podskórnie, powoli, aby uniknąć bólu w czasie wstrzyknięcia i zminimalizować wyciek z miejsca podania. Należy stale zmieniać miejsce podawania podskórnego produktu, by uniknąć lipoatrofii. Niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić [9].

Podskórne wstrzyknięcia produktu Puregon® mogą być wykonane samodzielnie przez chorą lub jej partnera, jeżeli lekarz udzieli odpowiednich wskazówek. Samodzielne wstrzyknięcie produktu Puregon® może być wykonane jedynie przez osoby silnie zmotywowane, odpowiednio przeszkolone i mające dostęp do fachowej porady [9].

### 6.1.3. Urofolitropina

Urofolitropina jest substancją czynną m.in. produktu Fostimon®. Lek został dopuszczony niecentralnie do obrotu 30 kwietnia 2004 roku i jest obecnie dostępny na terenie Rzeczypospolitej Polskiej [31, 39]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma IBSA Farmaceutici Italia S. R. L. [5]. Urofolitropina dostępna jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 75 j.m. [31].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) urofolitropina należy do grupy farmakoterapeutycznej: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny i inne leki pobudzające owulację, gonadotropiny, urofolitropina, kod ATC: G 03 GA 04 [40].

#### 6.1.3.1. Działanie leku

Główne działanie folitropiny polega na pobudzaniu rozwoju i dojrzewania pęcherzyków Graafa [5].

#### 6.1.3.2. Zarejestrowane wskazania

Urofolitropina wskazana jest w leczeniu braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u dorosłych kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, a także w ramach stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych w ramach technik rozrodu wspomaganego, takich jak: zapłodnienie pozaustrojowe czy dojajowodowe podanie gamet lub zygot [5].

#### 6.1.3.3. Dawkowanie i sposób podawania

Terapia lekiem Fostimon® powinna być prowadzona pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w terapii zaburzeń płodności [5].

Poniżej przedstawiono schemat dawkowania i sposób podawania leku Fostimon® w leczeniu braku owulacji (w tym zespołu policystycznych jajników) u dorosłych kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.

#### Dawkowanie

Istnieją znaczne między- oraz wewnątrzsobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę urofolitropiny należy dostosować indywidualnie,

w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej rozwoju pęcherzyków jajnikowych oraz oznaczenia stężenia estradiolu w surowicy krwi [5].

Lek Fostimon® może być podawany raz na dobę. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno się rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu. Zazwyczaj stosuje się dawkę początkową od 75 j.m. do 150 j.m. na dobę, która może być w razie konieczności zwiększana o 37,5 j.m. (maksymalnie 75 j.m.) w odstępach 7 – 14 dniowych w celu osiągnięcia odpowiedniej dawki [5].

Dawka dobową powinna być utrzymana aż osiągnięte zostaną warunki przed jajczkowaniem (zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia). W tym momencie należy przerwać podawanie urolitropiny i można indukować owulację za pomocą podania HCG. Jeżeli liczba odpowiadających pęcherzyków jest zbyt duża lub zbyt szybko rośnie stężenie estradiolu (np. zwiększa się w ciągu doby 2-krotnie przez 2 – 3 kolejne dni) należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Fostimon®. Stwierdzenie w fazie przedowulacyjnej znacznej liczby pęcherzyków o średnicy co najmniej 14 mm zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży wielopłodowej. W takiej sytuacji nie należy podawać HCG i unikać zapłodnienia (stosować antykoncepcję lub unikać odbywania stosunków, aż do wystąpienia następnej miesiączki). Leczenie należy ponownie rozpocząć w następnym cyklu od dawki mniejszej, niż w poprzednim [5].

Maksymalna dawka dobową folitropiny nie powinna przekraczać 225 j.m [5].

Jeżeli chora nie reaguje odpowiednio po 4 tygodniach leczenia, należy przerwać terapię i rozpocząć ją w następnym cyklu od większej dawki początkowej. W momencie uzyskania odpowiedzi na leczenie, po 24 do 48 godzinach od ostatniego podania produktu leczniczego Fostimon®, należy dokonać pojedynczej iniekcji od 5 000 – 10 000 j.m. HCG. Chora powinna odbyć stosunek płciowy w dniu wstrzyknięcia HCG oraz w dniu następnym (alternatywnie można dokonać zapłodnienia domacicznego) [5].

### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Fostimon® jest przeznaczony do podawania domięśniowego lub podskórnego. Proszek należy rozpuścić bezpośrednio przed wstrzyknięciem za pomocą dołączonego rozpuszczalnika. Aby uniknąć bólu podczas wstrzykiwania leku i zminimalizowania wycieku z miejsca wstrzyknięcia, lek należy podawać powoli. Miejsca wstrzykiwania podskórnego powinny być zmieniane w celu uniknięcia lipoatrofii. Wstrzyknięcia podskórne mogą być wykonywane samodzielnie przez chore pod warunkiem, że będą skrupulatnie przestrzegać instrukcji oraz zaleceń lekarza [5].

---

## 6.2. Grupa I zaburzeń owulacji wg WHO

### 6.2.1. Folitropina alfa w połączeniu z lutropiną alfa

Folitropina alfa została opisana powyżej (Rozdział 6.1.1), w związku z tym poniżej przedstawiono charakterystykę jedynie lutropiny alfa.

Lutropina alfa jest substancją czynną produktu Luveris®. Lek ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 29 listopada 2000 roku [38]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Merck Serono Europe Limited. Lutropina alfa dostępna jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 75 j.m. oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu w dawce 450 j.m./0,72 ml [7].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lutropina alfa należy do grupy farmakoterapeutycznej: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny i inne leki pobudzające owulację, gonadotropiny, lutropina alfa, kod ATC: G 03 GA 07 [40].

#### 6.2.1.1. Działanie leku

Lutropina alfa jest ludzkim rekombinowanym hormonem luteinizującym, który w jajnikach podczas fazy folikularnej stymuluje komórki otoczki pęcherzyka do wydzielania androgenów. Będą one następnie wykorzystane przez komórki warstwy ziarnistej jako substrat do wytwarzania estradiolu, podtrzymującego rozwój pęcherzyka wywołany przez folitropinę. W połowie cyklu, duże stężenie lutropiny alfa powoduje tworzenie się ciała żółtego i owulację. Po owulacji, lutropina alfa stymuluje wytwarzanie progesteronu w ciałku żółtym poprzez zwiększenie przekształcania cholesterolu do pregnenolonu [7].

W stymulacji rozwoju pęcherzyków u kobiet niejajeczkujących z niedoborem LH i FSH najważniejszym skutkiem wynikającym z podania lutropiny alfa jest zwiększenie wydzielania estradiolu przez pęcherzyki, których wzrost pobudza folitropinę [7].

#### 6.2.1.2. Zarejestrowane wskazania

Lutropina alfa wskazana jest u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem FSH i LH (w badaniach klinicznych kobiety wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy poniżej 1,2 j.m./l [7].

---

### 6.2.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Luveris<sup>®</sup> powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności [7].

#### Dawkowanie

Lutropina alfa powinna być podawana jako cykl codziennych wstrzyknięć, jednocześnie z folitropiną. Jako że przyjmują ten lek kobiety niemiesiączkujące i mające niskie stężenia endogennych estrogenów, leczenie można rozpoczynać w każdym czasie. Terapię należy dostosowywać do odpowiedzi chorej, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka w badaniu ultrasonograficznym oraz odpowiedzi estrogenowej [7].

Zalecany sposób podawania rozpoczyna się od dawki 75 j.m. lutropiny alfa na dobę z 75 j.m.–150 j.m. folitropiny. Jeżeli konieczne jest zwiększenie dawki folitropiny, najlepiej zwiększać ją w 7–14-dniowych odstępach o 37,5 j.m.–75 j.m. Dopuszczalne jest wydłużenie czasu trwania stymulacji do najwyżej 5 tygodni w każdym cyklu. Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, należy podać pojedyncze wstrzyknięcie 250 µg rekombinowanego HCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. HCG w ciągu 24 – 48 godzin od ostatnich wstrzyknięć lutropiny alfa i folitropiny. W dniu podania hormonu HCG, a także w dniu następnym zalecane są stosunki płciowe (alternatywnie można wykonać zapłodnienie domaciczne [7].

Wspomaganie fazy lutealnej powinno być brane pod uwagę w przypadku braku substancji pobudzających luteinizację (LH/HCG) po owulacji, co może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego [7].

Jeżeli uzyskano nadmierną odpowiedź jajników, leczenie oraz ewentualne podanie hormonu HCG powinno zostać wstrzymane. W następnym cyklu zaleca się zmniejszenie dawki folitropiny w porównaniu z cyklem poprzednim [7].

#### Sposób podawania

Produkt Luveris<sup>®</sup> jest przeznaczony do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Proszek należy rozpuścić w załączonym rozpuszczalniku bezpośrednio przed użyciem. Samodzielne wstrzykiwanie tego produktu leczniczego może być wykonywane wyłącznie przez kobiety, które są dobrze zmotywowane, odpowiednio przeszkolone i mają łatwy dostęp do wykwalifikowanej pomocy medycznej [7].

---

## 7. Analiza systemu refundacji

### 7.1. Menotropina

Menotropina (Menopur<sup>®</sup>) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce – znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* aktualnym na dzień 1 listopada 2014 r., regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* na dzień 1 listopada 2014 r. (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [30].

Finansowanie menotropiny obejmuje wskazanie: *kontrolowana hiperstymulacja jajników u chorych w wieku poniżej 40. roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (FSH poniżej 15 mIU/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.*

Menotropina należy do grupy limitowej 69.1, *Hormony płciowe – gonadotropiny* i w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (600 j.m. FSH + 600 j.m. LH oraz 1200 j.m. FSH + 1200 j.m. LH) wydawana jest za odpłatnością ryczałtową.

Wniosek refundacyjny, do którego niniejsza analiza stanowi załącznik, dotyczy rozszerzenia finansowania o następujące zarejestrowane wskazanie: *brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.*

### 7.2. Potencjalne komparatory

Folitropina alfa, folitropina beta oraz urofolitropina znajdują się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* aktualnym na dzień 1 listopada 2014 r., regulowanym *Obwieszczeniem MZ*

---

---

w sprawie wykazu leków refundowanych). Z kolei lutropina alfa nie figuruje w wyżej wymienionym wykazie [30].

Wskazane potencjalne komparatory, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce należą do tej samej grupy limitowej co opiniowana technologia medyczna – *Hormony płciowe – gonadotropiny*. Wszystkie wskazane komparatory finansowane są w leczeniu niepłodności po niepowodzeniu leczenia cytrynianem klomifenu, natomiast folitropina alfa finansowana jest także w leczeniu niepłodności związanej z hipogonadyzmem hipogonadotropowym u kobiet.

Folitropina alfa, folitropina beta oraz urofolitropina wydawane są za odpłatnością ryczałtową.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania folitropiny alfa, folitropiny beta oraz urofolitropiny.

---



**Tabela 4.**  
**Szczegóły dotyczące finansowania folitropiny alfa, folitropiny beta oraz urolitropiny ze środków publicznych w Polsce w analizowanych wskazaniach**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Follitropinum alfa</i>	Gonal-f®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml)	1 wstrzykiwacz	69.1, Hormony płciowe - gonadotropiny	1296,00	1360,80	1020,73	Brak owulacji u chorych 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 mIU/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 chorych w wieku poniżej 40. roku życia ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH – refundacja do 3 cykli.	Ryczałt
	Gonal-f®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego, 300 j.m. (IU)/0,5 ml (22 µg/0,5 ml)	1 wstrzykiwacz		432,00	453,60	331,74		
	Gonal-f®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 j.m. (IU) (5,5 µg)	1 fiolka + 1 amp.-strz. z rozp.		108,00	113,40	76,55		
<i>Follitropinum beta</i>	Puregon®, roztwór do wstrzykiwań, 300 j.m.	1 wkład	69.1, Hormony płciowe - gonadotropiny	314,28	329,99	331,74	Brak owulacji u chorych 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 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli.	Ryczałt
	Puregon®, roztwór do wstrzykiwań, 600 j.m.	1 wkład		628,56	659,99	688,99		

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Urofollitropinum</i>	Fostimon®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 j.m.	1 fiolka a 75 j.m. + 1 ampułka a 1 ml	69.1, Hormony płciowe - gonadotropiny	56,70	59,54	71,37	Brak owulacji u chorych w wieku poniżej 40. roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajeczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli.	Ryczałt

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [30]

---

## 8. Przegląd systematyczny

### 8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa menotropiny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLW MiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■, ■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 8.3.2 i 8.4.2.

---

---

## 8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowych (chore z brakiem owulacji, w tym z PCOS oraz chore z HH) oraz interwencji badanej (menotropina). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree*

– *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe), pt (ang. *publication type* – typ publikacji) oraz dla zapytań dotyczących interwencji dodatkowo tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w I etapie przeglądu nie uwzględniono danych z bazy CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library), gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W bazie CRD prowadzono czułe wyszukiwanie z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej (menotropina) oraz nazwy handlowej (Menopur®).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanych populacjach chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

---

### 8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>16</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** kobiety z brakiem owulacji (w tym także z zespołem policystycznych jajników), u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu lub kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (znaczny niedobór LH, FSH);
- ⊗ **interwencja:** menotropina, Menopur® (LH + FSH; ludzka gonadotropina menopauzalna – HMG) podawana w formie wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych; ustalenie jednolitego dawkowania nie jest możliwe – dawkę należy ustalać indywidualnie; technologia może być podawana sama lub w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą GnRH; po podaniu leku i pojawieniu się pęcherzyka Graafa podaje się HCG (zgodnie z ChPL Menopur®);
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje pełnotekstowe opublikowane od 2000 roku, w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. niepłodni mężczyźni, kobiety leczone w ramach technik rozrodu wspomaganego (*in-vitro*);
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.

<sup>16</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [11]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

---

### 8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 373 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

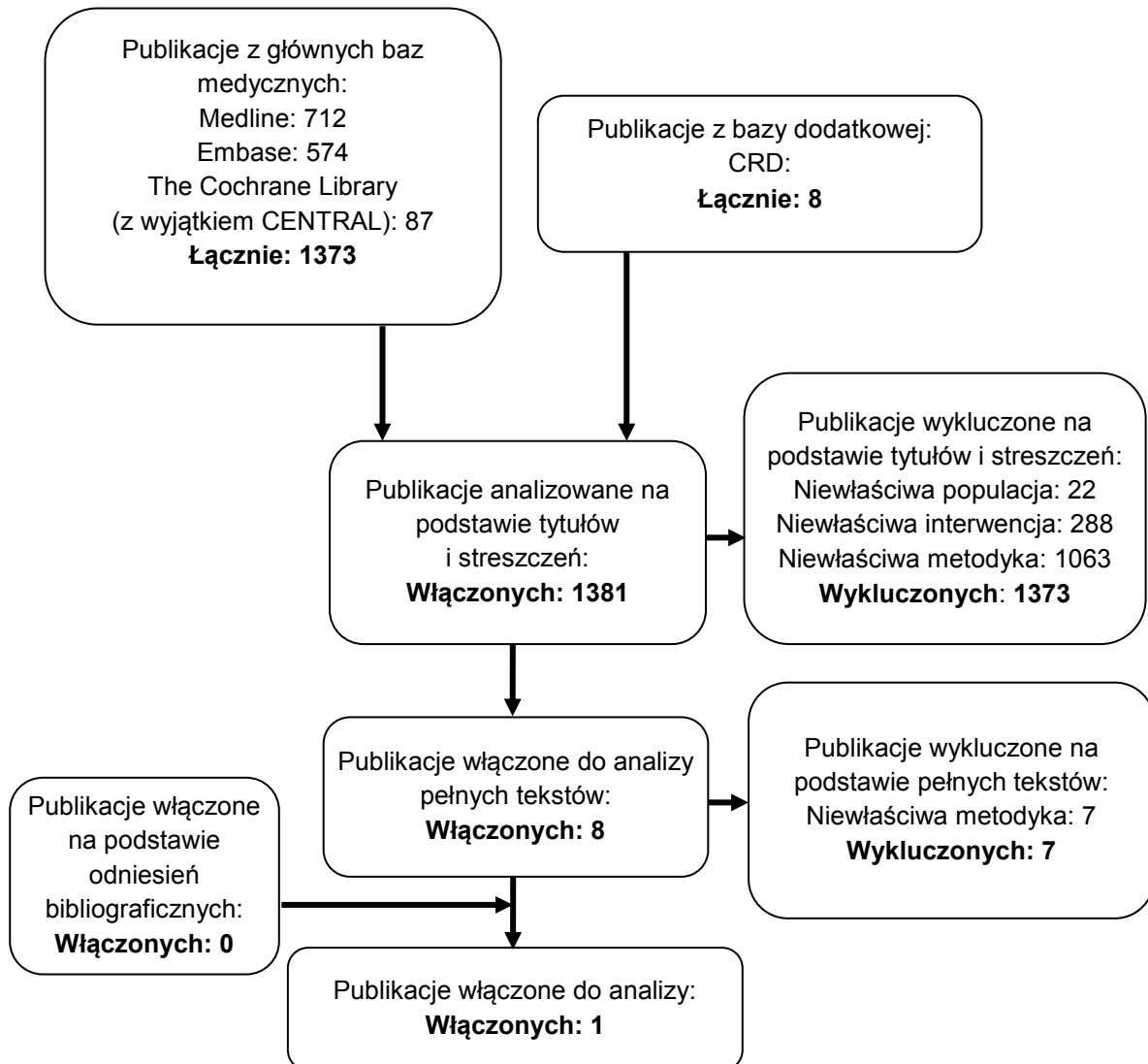
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 8 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden przegląd systematyczny (publikacja *Nugent 2000*) spełniający kryterium populacji, interwencji i metodyki, podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego zostały przedstawione w rozdziale 8.7, a jego pełna ocena krytyczna w załączniku 12.5. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż odnaleziony przegląd został opublikowany w 2000 roku, a więc nie uwzględnia nowszych danych oraz dotyczył zastosowania gonadotropin ekstrahowanych z moczu w ramach indukcji owulacji u chorych z PCOS, które planują zająć w ciążę, a więc dotyczył tylko części analizowanej w niniejszym raporcie populacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

## 8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

W I etapie przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które mogłyby stanowić podstawę niniejszej analizy. Odnaleziony przegląd systematyczny dotyczył zastosowania gonadotropin ekstrahowanych z moczu w ramach indukcji owulacji u chorych z PCOS, które planują zająć w ciążę. Przegląd ten został przeprowadzony w 2000 roku, spodziewano się, iż mogły się pojawić nowe dowody naukowe od tego czasu. W związku z powyższym przeprowadzono kolejny etap wyszukiwania, opisany szczegółowo w niniejszym rozdziale.

### 8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). W The Cochrane Library uwzględniano jedynie bazę CENTRAL, w której zebrane są tylko badania pierwotne. Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

Na stronach EMA, *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla menotropiny w indukcji owulacji w analizowanych populacjach, dlatego użyto takiej samej, jak w pozostałych bazach dodatkowych, czulej strategii wyszukiwania.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych z grupą kontrolną porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została 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.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.



## 8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** kobiety z brakiem owulacji (w tym także z zespołem policystycznych jajników), u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu lub kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (znacznym niedobór LH, FSH);
- ⊗ **interwencja:** menotropina, Menopur<sup>®</sup> (LH + FSH; ludzka gonadotropina menopauzalna – HMG) podawana w formie wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych; ustalenie jednolitego dawkowania nie jest możliwe – dawkę należy ustalać indywidualnie; technologia może być podawana sama lub w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą GnRH; po podaniu leku i pojawieniu się pęcherzyka Graafa podaje się HCG (zgodnie z ChPL Menopur<sup>®</sup>);
- ⊗ **komparator:**
  - ⊗ kobiety z brakiem owulacji (w tym także z zespołem policystycznych jajników), u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu: rFSH $\alpha$ , rFSH $\beta$ <sup>17</sup> lub urofolitropina;
  - ⊗ kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (znacznym niedobór LH, FSH): rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ ;
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne z grupą kontrolną (eksperymentalne, obserwacyjne), przeprowadzone na więcej niż 10 chorych w każdej z grup, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

<sup>17</sup> ang. *recombinant follicle – stimulating hormone beta* – rekombinowany hormon folikulotropowy beta, rekombinowana folikulotropina beta, rekombinowana folitropina beta

---

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. niepłodni mężczyźni, kobiety leczone w ramach technik rozrodu wspomaganego (*in-vitro*);
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;
- ⊕ **punkty końcowe:** nieistotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa (np. farmakokinetyka i farmakodynamika);
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne, opisy przypadków, serie przypadków, badania jednoramienne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje konferencyjne.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe. Bazy przeszukano dla opiniowanej interwencji, poszukiwano informacji dotyczącej niezależnej oceny bezpieczeństwa menotropiny lub informacji konfrontujących menotropinę ze wskazanymi komparatorami. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊕ **populacja:**
    - ⊕ kobiety z brakiem owulacji (w tym także z zespołem policystycznych jajników), u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu;
    - ⊕ kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (znaczny niedobór LH, FSH);
  - ⊕ **interwencja:** menotropina, Menopur<sup>®</sup> (LH + FSH; ludzka gonadotropina menopauzalna – HMG) podawana w formie wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych; ustalenie jednolitego dawkowania nie jest możliwe – dawkę należy ustalać indywidualnie; technologia może być podawana sama lub w skojarzeniu z agonistą lub antagonistą GnRH; po podaniu leku i pojawieniu się pęcherzyka Graafa podaje się HCG (zgodnie z ChPL Menopur<sup>®</sup>);
  - ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
-

- ⊗ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### **Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:**

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. niepłodni mężczyźni, kobiety leczone w ramach technik rozrodu wspomaganego (*in-vitro*);
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakoekonomiki;
- ⊗ **metodyka:** inna niż wyżej wymieniona.

### **8.4.3. Badania włączone**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 394 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 14 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 23 publikacje;
- ⊗ stronę internetową *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* w której odnaleziono 1 publikację;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji, z czego:

- ⊗ 3 publikacje dotyczyły badań randomizowanych, w tym:
  - ⊗ 2 publikacje dotyczyły badania porównującego menotropinę (HP-HMG<sup>18</sup>) względem rFSHα u kobiet z przewlekłym brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu – badanie *Platteau 2006* [82] oraz retrospektywna analiza podgrupy chorych z tego badania – publikacja *Arce 2011* [80];

---

<sup>18</sup> ang. *highly purified human menopausal gonadotropin* – wysokooczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna

- ⊗ 1 publikacja dotyczyła badania porównującego HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – badanie *Carone 2012* [81];
- ⊗ 3 publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa: ChPL Menopur<sup>®</sup> [8], zgłaszane zdarzenia niepożądane [15] i FDA 2014 [41].

Wymienione wyżej publikacje zostaną przedstawione w niniejszej analizie w następujący sposób:

#### Główna analiza:

- ⊗ populacja kobiet z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu (skuteczność i bezpieczeństwo HP-HMG względem rFSH $\alpha$  ocenione na podstawie randomizowanego badania *Platteau 2006* wraz z danymi z retrospektywnej analizy tego badania – publikacja *Arce 2011*);
- ⊗ populacja kobiet z HH (skuteczność i bezpieczeństwo HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  ocenione na podstawie randomizowanego badania *Carone 2012*).

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:

- ⊗ zgłaszane zdarzenia niepożądane przedstawione na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu leków*;
- ⊗ specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w: ChPL Menopur<sup>®</sup> oraz FDA 2014.

Odstąpiono od włączenia do analizy nierandomizowanego badania *Venturoli 1987* (porównanie HMG (Pergonal<sup>®</sup>)  $\pm$  GnRH vs urofolitropina), ponieważ porównanie opiniowanej technologii medycznej z jednym ze wskazanych potencjalnych komparatorów (rFSH $\alpha$ ) jest wyczerpujące (dane pochodzą z badania RCT) i nie jest konieczne rozszerzanie analizy o porównanie z kolejnym komparatorem (urofolitropiną), zwłaszcza w sytuacji, gdy dane pochodzą z badania niższej jakości (badanie nierandomizowane), a zagraniczne wytyczne wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo gonadotropin nie różnią się znacząco.

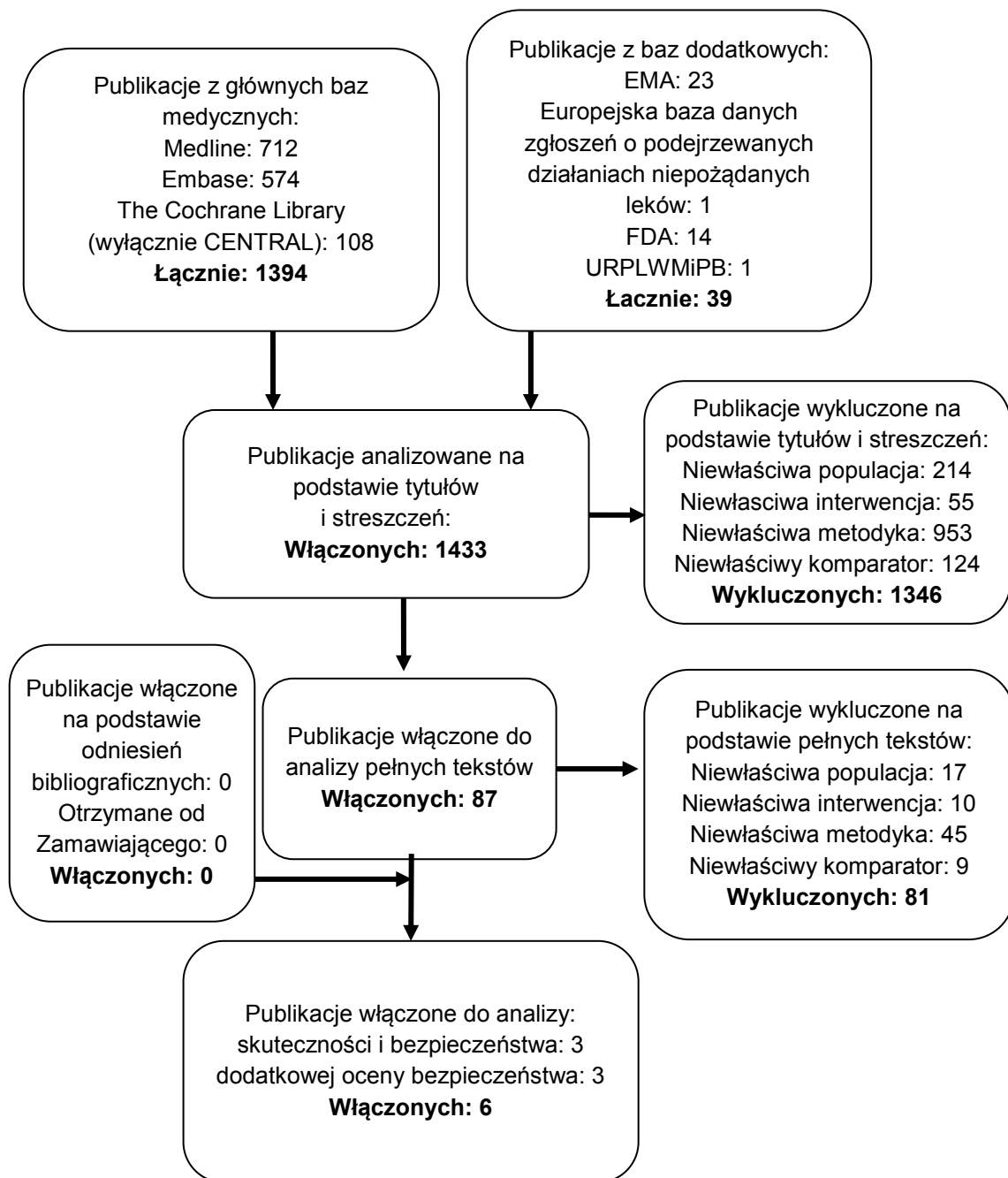
W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA, przedstawionym na rysunku poniżej (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów

i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

---

## 8.5. Ocena jakości badań

Przegląd systematyczny oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [11]. W załączniku (Rozdział 12.8, Tabela 27) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [24]. W załączniku (Rozdział 12.8) przedstawiono wzór skali (Tabela 28).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [20] (wzór skali znajduje się w załączniku (Rozdział 12.8, Tabela 29).

## 8.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2013.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności w badaniu *Platteau 2006* testowano hipotezę *non-inferiority*. Autorzy badania przyjęli, że aby hipoteza była spełniona, dolna granica przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną powinna znajdować się w przedziale -20% - 0%. W przypadku pozostałych punktów końcowych autorzy badania testowali hipotezę *superiority*. W badaniu *Carone 2012* testowano hipotezę *superiority*.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. współczynnik owulacji) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. grubość endometrium) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny

---

statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne



## 8.7. Charakterystyka włączonego opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy, które zostały wskazane powyżej (Rozdział 8.3.2) (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączony do analizy przegląd systematyczny to *Nugent 2000*.

Przegląd ten spełnił wszystkie kryteria systematyczności Cook. Jego celem była ocena skuteczności stosowania gonadotropin ekstrahowanych z moczu w ramach indukcji owulacji u kobiet z PCOS, które planują zajść w ciążę. Do przeglądu włączono 14 badań RCT w grupie chorych z PCOS po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu cytrynianem klomifenu. Żadne z badań włączonych do przeglądu systematycznego nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego opracowania (najczęściej powodami ich odrzucenia była niewłaściwa interwencja lub komparator, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego opracowania, opisanych szczegółowo powyżej (Rozdział 8.4.2).

**Według autorów przeglądu *Nugent 2000* stosowanie urofolitropiny wiąże się z rzadszym występowaniem OHSS i wyższymi kosztami leczenia w porównaniu do HMG.** Dodanie GnRH do terapii gonadotropinami nie wydaje się zasadne z powodu wyższego współczynnika hiperstymulacji jajników. Autorzy podkreślają jednocześnie, że wyniki ich metaanalizy należy interpretować z ostrożnością, ponieważ metodyka badań RCT włączonych do ich przeglądu ma duże ograniczenia. Ponadto wskazują na potrzebę wykonania lepszych metodologicznie badań RCT oraz dokładniejszego przeanalizowania działania gonadotropin podawanych w niskich dawkach i dodatkowego stosowania GnRH.

Podsumowując, odnaleziony przegląd systematyczny został opublikowany w 2000 roku, a więc nie zawiera aktualnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa HMG w analizowanych populacjach. Poza tym badania włączone do wspomnianego przeglądu dotyczyły węższej populacji od analizowanej w niniejszym opracowaniu. Dodatkowo wszystkie badania RCT, włączone do metaanalizy *Nugent 2000* są badaniami o ograniczonej wiarygodności ze względu na ich niską jakość metodologiczną.

Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.5).

---

## 8.8. Włączone badania pierwotne

### 8.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 2 badania pierwotne, w tym:

- ⊗ badanie randomizowane (*Platteau 2006*) wraz z retrospektywną analizą podgrupy chorych (publikacja *Arce 2011*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo HP-HMG względem rFSH $\alpha$  u kobiet z przewlekłym brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu;
- ⊗ badanie randomizowane (*Carone 2006*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  u kobiet z HH.

Badanie *Platteau 2006* jest zgodnie z klasyfikacją AOTM poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją (rodzaj badania: IIA), z zaślepieniem jedynie osób oceniających wyniki. Jest to badanie wieloośrodkowe i międzynarodowe, które uzyskało 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad. Chore uczestniczące w badaniu były leczone przez 1 cykl owulacyjny (mediana czasu leczenia wynosiła 13 dni w grupie przyjmującej HP-HMG i 11 dni w grupie otrzymującej rFSH $\alpha$ ), natomiast ciąży obserwowano do momentu ich rozwiązania.

Populację badaną stanowiły kobiety z przewlekłym brakiem owulacji (grupa II zaburzeń owulacji wg WHO; brak lub nieregularne miesiączki, lub cykle nieowulacyjne, zdiagnozowane na podstawie stężenia progesteronu u kobiet, u których cykl trwa 21 – 35 dni); w dobrym stanie zdrowia fizycznego i psychicznego, w wieku 18 – 39 lat, u których nie wystąpiła owulacja podczas leczenia cytrynianem klomifenu (w dawce co najmniej 100 mg/dobę przez minimum 5 dni) lub które nie zaszły w ciążę po 3 cyklach terapii cytrynianem klomifenu. W sumie analizowano 184 kobiety (91 w grupie badanej i 93 w grupie kontrolnej).

Interwencją badaną była menotropina w dawce początkowej 75 j.m./dobę przez 7 dni. Następnie dawkę ustalano w zależności od indywidualnej odpowiedzi chorej. Maksymalna dawka dobową nie przekraczała 225 j.m./dobę, a czas leczenia 6 tygodni. Stymulację stosowano do momentu wystąpienia co najmniej jednego z kryteriów upoważniających do podania HCG, a następnie zalecano odbycie stosunku płciowego lub przeprowadzono IUI. Interwencją kontrolną była rekombinowana folitropina alfa, dla której schemat podawania, dawkowania oraz postępowania po stymulacji owulacji był analogiczny do grupy badanej.

---

Badanie *Carone 2006* jest zgodnie z klasyfikacją AOTM poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją (rodzaj badania: IIA). Jest to badanie otwarte, jednośrodkowe, które uzyskało 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad. Chore uczestniczące w badaniu były leczone przez 3 cykle owulacyjne. Zgodnie z protokołem badania, chore były leczone najpierw jednym cyklem terapii. Jeżeli wyraziły zgodę i nie zaszły w ciążę podczas pierwszego cyklu, otrzymywały kolejny cykl (lub dwa) terapii w takiej samej dawce. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla pierwszego cyklu leczenia, ponieważ według ChPL Menopur® kolejny cykl leczenia należy rozpocząć od dawki początkowej większej niż zastosowana w poprzednim cyklu. W związku z powyższym za najbardziej wiarygodne w niniejszej analizie uznano wyniki uzyskane jedynie po pierwszym cyklu leczenia.

Średnia czasu leczenia w 1. cyklu owulacyjnym wynosiła 13,76 dni w grupie przyjmującej HP-HMG i 13,88 dni w grupie otrzymującej rFSHα+rLHα.

Populację badaną stanowiły kobiety z HH, zdiagnozowanym na podstawie negatywnego wyniku testu prowokacyjnego progesteronem w fazie lutealnej (ang. *luteal phase progesteron challenge test*), stężenia LH w osoczu niższego niż 1,2 j.m./l oraz stężenia FSH w osoczu niższego niż 5 j.m./l. W sumie zbadano 35 kobiet (18 w grupie badanej i 17 w grupie kontrolnej).

Interwencją badaną była menotropina w dawce 150 j.m./dobę przez maksymalnie 16 dni. Następnie dzień po odstawieniu HP-HMG, kiedy główny pęcherzyk osiągnął średnicę o średniej wielkości co najmniej 17 mm, jednorazowo HCG w dawce 10 000 j.m. Interwencją kontrolną była rekombinowana folitropina alfa w dawce 150 j.m./dobę i rekombinowana lutropina alfa w dawce 75 j.m./dobę przez maksymalnie 16 dni w jednym preparacie – Pergoveris®. Dalsze postępowanie było analogiczne do grupy badanej.

**Pergoveris® nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, jednak według EMA istnieją wystarczające dowody, potwierdzające biorównoważność podawania rFSHα i rLHα oddzielnie oraz łącznie w analizowanej populacji chorych [32]. W związku z tym uznano za zasadne porównanie HP-HMG względem rFSHα+rLHα podawanych łącznie, pomimo tego, iż jako komparator wskazano częściowo refundowaną w Polsce opcję terapeutyczną rFSHα (Gonal-f® - finansowany na mocy Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [30]) w połączeniu z rLHα (niefinansowany ze środków publicznych w Polsce).**

Szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.6).

### 8.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (w badaniu *Carone 2012* tylko dla pierwszego cyklu leczenia ze względu na niezgodność z ChPL Menopur<sup>®</sup> dostosowywania dawki HP-HMG w kolejnych cyklach).

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ **skuteczność:**
  - ⊗ współczynnik owulacji;
  - ⊗ współczynnik ciąży;
  - ⊗ parametry kliniczne związane z indukcją owulacji;
  - ⊗ ocena noworodka;
- ⊕ **bezpieczeństwo:**
  - ⊗ profil bezpieczeństwa.

Celem leczenia niepłodności w ramach opisywanych wskazań dla leku Menopur<sup>®</sup> jest przywrócenie płodności poprzez wywołanie owulacji. W związku z czym współczynnik owulacji wskazano jako klinicznie istotny punkt końcowy, ponieważ jest to główny obiektywny wyznacznik skuteczności leczenia. Na współczynnik ciąży, czy parametry noworodka może mieć wpływ wiele czynników zewnętrznych, dlatego w odniesieniu do analizowanej terapii nie będą one oceniane jako istotne klinicznie punkty końcowe. Z kolei parametry kliniczne związane z indukcją owulacji nie należą do najważniejszych w kontroli indukcji owulacji, dlatego także nie będą rozpatrywane jako istotne klinicznie.

Ocenę profilu bezpieczeństwa określono jako istotną klinicznie.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań Carone 2012, Platteau 2006 i retrospektywnej analizy tego badania (publikacja Arce 2011)**

Punkt końcowy	Publikacja do badania	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Współczynnik owulacji	Carone 2012	<p>Współczynnik owulacji, definiowany był poprzez spełnienie wszystkich poniższych 3 parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ co najmniej 1 pęcherzyk o średnicy wynoszącej co najmniej 17 mm;</li> <li>⊗ przedowulacyjne stężenie estradiolu wynoszące co najmniej 400 pmol/l;</li> <li>⊗ stężenie progesteronu w połowie fazy lutealnej wynoszące co najmniej 25 nmol/l.</li> </ul> <p>W badaniu przedstawiono też wyniki dla współczynnika owulacji zakończonych ciążą.</p>	Im wyższy współczynnik owulacji, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Nie odnaleziono danych nt. istotności klinicznej tego punktu końcowego.</p> <p>Współczynnik owulacji zakwalifikowano do klinicznie istotnych punktów końcowych, jako główny obiektywny wyznacznik skuteczności leczenia.</p> <p>W opinii analityków współczynnik owulacji zakończonych ciążą nie jest istotny klinicznie, ponieważ na ten punkt końcowy mogą potencjalnie wpływać czynniki zakłócające takie jak np. niepłodność męska.</p> <p>Autorzy badania <i>Platteau 2006</i> przyjęli, że redukcja współczynnika owulacji o 20% może być tożsama z 5% redukcją żywych urodzeń, co należy rozważać jako istotną klinicznie zmianę. Autorzy niniejszego opracowania przyjęli tę samą wartość za istotną klinicznie.</p>
	Platteau 2006	<p>Współczynnik owulacji definiowany był jako stężenie progesteronu w osoczu w połowie fazy lutealnej równe co najmniej 25 nmol/l (7,9 ng/ml). Pomiar progesteronu wykonywano w centralnym laboratorium za pomocą immunologicznego testu wykorzystującego technologię chemiluminometryczną. Protokół dopuszczał także liczenie chorych z klinicznie potwierdzoną ciążą, jako chore z owulacją – w przypadku braku próbki progesteronu w połowie fazy lutealnej, jednakże nie zaobserwowano takich przypadków w niniejszym badaniu.</p> <p>Chore z brakiem informacji o wystąpieniu owulacji liczono jako chore, u których nie wystąpiła owulacja.</p>		
Współczynnik ciąż	Carone 2012	W badaniu nie podano informacji, jak definiowano klinicznie potwierdzoną ciążę.	Im wyższy współczynnik ciąż jedнопłodowych, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych nt. istotności klinicznej tego punktu końcowego.
	Platteau	Klinicznie potwierdzoną ciążę diagnozowano jako co najmniej		

Punkt końcowy	Publikacja do badania	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	2006	jeden wewnątrzmaciczny pęcherzyk ciążyowy z biciem serca płodu po 7 (SD=2) i 12 (SD=2) tygodniach po podaniu HCG.		Jednakże w opinii analityków współczynnik ciąży nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym w kontekście ocenianej technologii medycznej.
Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji	Carone 2012	<p>W badaniu oceniono następujące parametry kliniczne, związane z indukcją owulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ grubość endometrium w 5. i 10. dniu cyklu (podczas miesiączki powinna wynosić 2 – 4 mm, a między 6. i 14. dniem cyklu 5 – 7 mm) [19];</li> <li>⊗ liczbę pęcherzyków jajnikowych (celem leczenia jest uzyskanie 1 – 3 dojrzałych pęcherzyków o średnicy 18 – 20 mm) [67];</li> <li>⊗ stężenie hormonów: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ estradiolu w dniu podania HCG lub w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu (zakres normy w czasie jajczkowania: 477 – 1 358 pmol/l);</li> <li>⊗ progesteronu w połowie fazy lutealnej (zakres normy w fazie lutealnej: 15,9 – 63,6 nmol/l) [18].</li> </ul> </li> </ul>	<p>Im bliżej normy znajdują się parametry kliniczne związane z indukcją owulacji (grubość endometrium, stężenie hormonów), tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>W obydwu badaniach podawano HCG, kiedy główny pęcherzyk osiągnął średnicę co najmniej 17 mm (w badaniu <i>Platteau 2012</i> także: lub kiedy występowały 2-3 pęcherzyki o średnicy co najmniej 15 mm). Analitycy przyjęli więc, że 1 pęcherzyk o średnicy minimum 17 mm lub 2 – 3 pęcherzyki o średnicy 15 mm świadczą o skuteczności leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych nt. istotności klinicznej tego punktu końcowego w analizowanych populacjach.</p> <p>Jednakże w opinii analityków parametry kliniczne związane z indukcją owulacji nie są istotne klinicznie w kontekście ocenianej technologii medycznej. Mogą mieć jednak wpływ na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest współczynnik owulacji.</p>
	<p><i>Platteau 2006</i> <i>Arce 2011</i></p>	<p>W publikacji <i>Platteau 2006</i> oceniano następujące parametry kliniczne, związane z indukcją owulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ grubość endometrium w momencie zastosowania HCG (podczas późnej fazy wzrostowej/fazy przedowulacyjnej powinna wynosić do 11 mm) [19];</li> <li>⊗ liczbę pęcherzyków jajnikowych w zależności od ich średnicy pod koniec stymulacji;</li> <li>⊗ stężenie hormonów (estradiolu, FSH i LH) przed zastosowaniem HCG (zakres normy w czasie jajczkowania dla estradiolu został podany powyżej, dla FSH w czasie owulacji wynosi 2,3 – 21 j.m./l, a dla LH 25 – 57 j.m./l) [18].</li> </ul> <p>Dodatkowo w publikacji <i>Arce 2011</i> oceniono stężenie LH przed zastosowaniem HCG u chorych, u których wystąpiła owulacja po</p>		

Punkt końcowy	Publikacja do badania	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		zakończeniu stymulacji.		
Ocena noworodka	Carone 2012	Oceny noworodka dokonano na podstawie liczby żywych urodzeń (liczby ciąży).	<p>Im więcej żywych urodzeń i im mniej przedwczesnych urodzeń lub noworodków, przebywających na oddziale intensywnej terapii, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im masa ciała noworodka znajduje się bliżej normy, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono danych nt. istotności klinicznej tego punktu końcowego.</p> <p>Jednakże w opinii analityków ocena noworodka nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym w kontekście ocenianej technologii medycznej.</p>
	Platteau 2006	<p>Oceny noworodka dokonano na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczby żywych urodzeń (liczby ciąży);</li> <li>⊗ liczby żywych urodzeń z ciąży jedнопłodowej (liczby ciąży);</li> <li>⊗ liczby żywych urodzeń z ciąży wieloplodowej (liczby ciąży);</li> <li>⊗ liczby przedwczesnych urodzeń (liczby noworodków);</li> <li>⊗ liczby noworodków, przebywających na oddziale intensywnej terapii (liczby noworodków);</li> <li>⊗ masy urodzeniowej noworodka (zdrowe noworodki urodzone o czasie wagą 2,5 – 4 kg) [26].</li> </ul>		
Profil bezpieczeństwa	Carone 2012 Platteau 2006	<p>Według Cochrane Handbook [22] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>W badaniach OHSS oceniano i rejestrowano zgodnie z klasyfikacją z 1989 r., zaproponowaną przez m. in. Golana. Klasyfikacja ta dzieli OHSS na 3 kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ OHSS o łagodnym nasileniu (stopień 1 – wzdęcie brzucha i dyskomfort; 2 – stopień 1 i dodatkowo: nudności, wymioty i/lub biegunka, powiększone jajniki 5 – 12 cm);</li> <li>⊗ OHSS o umiarkowanym nasileniu (3 – stopień 2 i dodatkowo: wodobrzusze w badaniu USG)</li> <li>⊗ OHSS o ciężkim nasileniu (4 – stopień 3 i dodatkowo: wodobrzusze potwierdzone klinicznie i/lub płyn w jamie opłucnej i problemy z oddychaniem; 5 – stopień 4 i</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Zdarzenia niepożądane są istotne klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Publikacja do badania	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		dodatkowo: zwiększona gęstość i lepkość krwi, zaburzenia krzepnięcia oraz zmniejszona perfuzja nerek) [1].		

Źródło: opracowanie własne



## 8.9. Ocena HP-HMG względem rFSH $\alpha$ u kobiet z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC

### 8.9.1. Ocena skuteczności

Skuteczność HP-HMG względem rFSH $\alpha$  u kobiet z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem kłomifenu, została oceniona na podstawie badania *Platteau 2006* względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ współczynnik owulacji i ciąży;
- ⊗ parametry kliniczne związane z indukcją owulacji;
- ⊗ ocena noworodka.

Dla pierwszorzędowego i istotnego klinicznie punktu końcowego dotyczącego skuteczności w badaniu *Platteau 2006* testowano hipotezę *non-inferiority*. Autorzy badania podają, że aby hipoteza mogła być przyjęta, dolna granica przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną powinna znajdować się w przedziale -20%-0%. Brak podstaw do odrzucenia hipotezy *non-inferiority* świadczy o tym, że HP-HMG jest terapią nie gorszą niż rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji. W przypadku pozostałych punktów końcowych autorzy badania testowali hipotezę *superiority*.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. współczynnik owulacji), gdy wartość parametru RD jest wyższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla współczynnika owulacji w populacji ITT<sup>19</sup> parametr OR wyniósł 0,90 (95% CI<sup>20</sup>: 0,41; 1,99). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych HP-HMG stanowi 90% szansy wystąpienia tego zdarzenia w grupie kontrolnej.

<sup>19</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<sup>20</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,01 (95% CI: -0,12; 0,09), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% mniejsze w grupie leczonej HP-HMG niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartością dolnej granicy przedziału ufności, nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy *non-inferiority*, a więc terapia HP-HMG jest nie gorsza niż rFSHα w indukcji owulacji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. przedwczesne urodzenia – liczba noworodków) wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla przedwczesnych urodzeń (liczby noworodków) parametr OR wyniósł 0,14 (95% CI: 0,02; 0,92). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej HP-HMG stanowi 14% tej szansy w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,28 (95% CI: -0,50; 0,05), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 28% mniejsze w grupie leczonej HP-HMG niż w grupie kontrolnej. Przedział ufności wskazuje na różnicę znaczącą statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 2; 20). Oznacza to, że podanie 4 chorym HP-HMG zamiast rFSHα wiąże się z uniknięciem 1 przedwcześnie urodzonego noworodka. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji, co oznacza, że HP-HMG może mieć duży wpływ na zapobieganie przedwczesnym urodzeniom (przedwczesne urodzenia w grupie kontrolnej spowodowane były przede wszystkim ciążami dwupłodowymi).

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Przykładowo, dla liczby pęcherzyków o średnicy co najmniej 17 mm parametr MD wyniósł -0,10 (95% CI: -0,30; 0,10). Oznacza to, że w grupie przyjmującej HP-HMG średnia liczba pęcherzyków o średnicy co najmniej 17 mm jest o 10% mniejsza, niż w grupie otrzymującej rFSHα, a tym samym jest bliższa wartości pożądanej, czyli 1. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i MD zamieszczono powyżej (Rozdział 8.6).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 8.9.1.1. Współczynnik owulacji i ciąż

Celem leczenia niepłodności w ramach opisywanego wskazania dla leku Menopur® jest przywrócenie płodności poprzez wywołanie owulacji. Współczynnik owulacji jest więc głównym obiektywnym wyznacznikiem skuteczności leczenia.

W badaniu *Platteau 2006* wykazano, że HP-HMG działa nie mniej skutecznie niż rFSH $\alpha$  w stosunku do istotnego klinicznie punktu końcowego, którym jest współczynnik owulacji (zarówno w populacji ITT, jak i populacji PP<sup>21</sup>). Nie odnotowano znamienych klinicznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

**Tabela 7.**  
**Współczynnik owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania *Platteau 2006***

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Non-inferiority	IS <sup>22</sup>
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Platteau 2006</i>	Populacja ITT							
	76 (83,5)	91	79 (84,9)	93	0,90 (0,41; 1,99)	-0,01 (-0,12; 0,09)	TAK	NIE
	Populacja PP							
	60 (85,7)	70	71 (85,5)	83	1,01 (0,41; 2,51)	0,002 (-0,11; 0,11)	TAK	NIE

Źródło: opracowanie własne

Współczynnik ciąż nie może być uznany za istotny klinicznie, ponieważ na ten punkt końcowy mogą potencjalnie wpływać czynniki zakłócające takie jak np. styl życia kobiety.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do współczynnika klinicznie potwierdzonych ciąż w 7. lub 12. tygodniu po podaniu HCG, w tym także w odniesieniu do częstości występowania ciąż jedнопłodowych w 12. tygodniu po podaniu HCG.

<sup>21</sup> ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

<sup>22</sup> istotność statystyczna

Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

**Tabela 8.**  
**Współczynnik klinicznie potwierdzonych ciąży w 7. lub 12. tygodniu po podaniu HCG na podstawie badania *Platteau 2006***

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Platteau 2006</i>	Klinicznie potwierdzona ciąża (7 $\pm$ 2 tygodnie po podaniu HCG)						
	14 (15,4)	91	17 (18,3)	93	0,81 (0,37; 1,76)	-0,03 (-0,14; 0,08)	NIE
	Klinicznie potwierdzona ciąża (12 $\pm$ 2 tygodnie po podaniu HCG)						
	13 (14,3)	91	16 (17,2)	93	0,80 (0,36; 1,78)	-0,03 (-0,13; 0,08)	NIE
Ciąża jedнопłodowa (12 $\pm$ 2 tygodnie po podaniu HCG)							
	13 (14,3)	91	14 (15,1)	93	0,94 (0,42; 2,13)	-0,01 (-0,11; 0,09)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.1.2. Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji

Dane z badania *Platteau 2006* wskazują na brak znamienych różnic między grupami w liczbie pęcherzyków o średnicy minimum 17 mm. Uzyskanie pojedynczego pęcherzyka co najmniej tej wielkości jest celem leczenia braku owulacji, a w obydwu grupach stwierdzono, że średnio liczba pęcherzyków o średnicy  $\geq$  17 mm jest bliska 1, co świadczy o porównywalnej skuteczności HP-HMG i rFSH $\alpha$  w indukcji rozwoju dominującego pęcherzyka.

Jednocześnie, dostępne dane wskazują na znacząco statystycznie większą średnią liczbę pęcherzyków o średnicy 12 – 16 mm i 15 – 16 mm w grupie przyjmującej rFSH $\alpha$  względem grupy otrzymującej HP-HMG. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że skuteczność preparatów wykazujących aktywność LH oraz preparatów niewykazujących takiej aktywności może być różna. **Według autorów badania *Platteau 2006* można przypuszczać, że aktywność LH może mieć kliniczne znaczenie w indukcji owulacji poprzez selektywne pobudzanie pęcherzyków do wzrostu, zmniejszając liczbę pęcherzyków średniej wielkości.**

Różnicę istotną statystycznie między grupami stwierdzono także w przypadku stężenia FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG, wartości stężenia w obydwu grupach były jednak w granicach normy dla tej fazy cyklu owulacyjnego.

W przypadku pozostałych parametrów nie zaobserwowano znamienych różnic między grupami.

Dane zostały zestawione w poniższych tabelach (Tabela 9 i Tabela 10).

**Tabela 9.**  
Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania *Platteau 2006* i retrospektywnej analizy tego badania (publikacja *Arce 2011*)

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Platteau 2006</i>	<b>Ocena endometrium</b>					
	Grubość endometrium w momencie zastosowania HCG [mm]					
	9,6 (2,10)	91	9,1 (2,10)	93	0,50 (-0,11; 1,11)	NIE
	<b>Ocena pęcherzyków jajnikowych pod koniec stymulacji</b>					
	Liczba pęcherzyków o średnicy < 10 mm (pęcherzyki małe)					
	17,3 (b/d)*	91	13,0 (b/d)*	93	b/d	NIE***
	Liczba pęcherzyków o średnicy < 12 mm (pęcherzyki małe)					
	18,1 (17,17)	91	14,2 (13,40)	93	3,90 (-0,56; 8,36)	NIE
	Liczba pęcherzyków o średnicy 12-16 mm (pęcherzyki średnie)					
	1,0 (2,38)	91	1,9 (3,28)	93	-0,90 (-1,73; -0,07)	TAK
	Liczba pęcherzyków o średnicy 10-14 mm (pęcherzyki małe/średnie)					
	1,5 (b/d)*	91	2,5 (b/d)*	93	b/d	NIE p=0,095***
	Liczba pęcherzyków o średnicy 15-16 mm (pęcherzyki małe/średnie)					
	0,3 (b/d)*	91	0,7 (b/d)*	93	b/d	TAK p<0,05***
	Liczba pęcherzyków o średnicy $\geq$ 17 mm (pęcherzyki duże)					
	1,1 (0,67)	91	1,2 (0,68)	93	-0,10 (-0,30; 0,10)	NIE
	<b>Ocena stężenia hormonów</b>					
	Stężenie estradiolu bezpośrednio przed zastosowaniem HCG [pmol/l]					
	1 319,0 (1 284,00)	91	1 508,0 (1 768,00)	93	-189,00 (-634,77; 256,77)	NIE
	Stężenie FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG [j.m./l]					
9,6 (2,10)	91	7,6 (2,60)	93	2,00 (1,32; 2,68)	TAK	
Stężenie LH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG [j.m./l]						
11,6 (10,90)	91	13,5 (15,70)	93	-1,90 (-5,80; 2,00)	NIE	

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Arce 2011	<b>Stężenie LH przed zastosowaniem HCG [j.m./l] u chorych, u których wystąpiła owulacja po zakończeniu stymulacji</b>					
	<b>Podgrupa chorych z brakiem żywych urodzeń (brak ciąży lub poronienie)</b>					
	11,2 (9,91)	63**	14,5 (17,80)	63**	-3,30 (-8,33; 1,73)	NIE
	<b>Podgrupa chorych z żywymi urodzeniami</b>					
	9,5 (9,11)	13	9,4 (6,54)	16	0,10 (-5,80; 6,00)	NIE

\*nie odczytywano danych z wykresu (odczyt może być obarczony błędem z powodu niskiej jakości wykresu)

\*\*57 kobiet uczestniczyło w wizycie kontrolnej, kończącej okres stymulacji (obliczenia przeprowadzone dla N=57 nie zmieniają istotności statystycznej wyniku)

\*\*\*dane z publikacji

Źródło: opracowanie własne

Warto także nadmienić, że w grupie przyjmującej HP-HMG u jednej chorej spełniającej kryteria włączenia do zastosowania HCG, nie został on zastosowany, natomiast w grupie otrzymującej rFSH $\alpha$  u dwóch chorych zastosowano HCG, pomimo iż nie spełniły kryteriów włączenia upoważniających do jego podania. Autorzy badania nie podali powodu takiego postępowania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 10.**

**Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji w czasie 1 cyklu (pod koniec stymulacji) na podstawie badania *Platteau 2006***

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Platteau 2006	<b>Pojedynczy pęcherzyk o średnicy <math>\geq 17</math> mm i brak pęcherzyków o średnicy 15-16 mm</b>						
	58 (63,7)	91	51 (54,8)	93	1,45 (0,80; 2,61)	0,09 (-0,05; 0,23)	NIE
	<b>Co najmniej 2 pęcherzyki o średnicy <math>\geq 15</math> mm</b>						
	27 (29,7)	91	40 (43,0)	93	0,56 (0,30; 1,03)	-0,13 (-0,27; 0,004)	NIE
	<b>Spełnione kryteria włączenia do zastosowania HCG</b>						
	83 (91,2)	91	82 (88,2)	93	1,39 (0,53; 3,64)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE
<b>Chore, u których zastosowano HCG</b>							
	82 (90,1)	91	84 (90,3)	93	0,98 (0,37; 2,58)	-0,002 (-0,09; 0,08)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.1.3. Ocena noworodka

W grupie chorych otrzymujących HP-HMG nie wystąpiły przypadki przedwczesnych urodzeń, natomiast w grupie kontrolnej 27,8% noworodków urodziło się przedwcześnie – różnica pomiędzy grupami jest znamieną statystycznie. Różnica ta w dużej mierze jest spowodowana ciążami dwupłodowymi. Nie odnotowano znaczących statystycznie różnic pomiędzy technologiami w odniesieniu do pozostałych parametrów, oceniających noworodka w momencie urodzenia.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej (Tabela 11 i Tabela 12).

**Tabela 11.**  
**Ocena noworodka w momencie urodzenia na podstawie badania *Platteau 2006***

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Platteau 2006</i>	Żywe urodzenia (liczba ciąż)							
	13 (14,3)	91	16 (17,2)	93	0,80 (0,36; 1,78)	-0,03 (-0,13; 0,08)	n/d	NIE
	Żywe urodzenia z ciąży jedнопłodowej (liczba ciąż)							
	13 (14,3)	91	14 (15,1)	93	0,94 (0,42; 2,13)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	NIE
	Żywe urodzenia z ciąży wielopłodowej (liczba ciąż)							
	0 (0,0)	91	2 (2,2)	93	0,14 (0,01; 2,20)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
	Przedwczesne urodzenia (liczba noworodków)							
	0 (0,0)	13	5 (27,8)*	18	0,14 (0,02; 0,92)	-0,28 (-0,50; -0,05)	4 (2; 20)	TAK
Noworodki przebywające na oddziale intensywnej terapii (liczba noworodków)								
1 (7,7)	13	3 (18,8)	18	0,42 (0,04; 4,53)	-0,09 (-0,31; 0,14)	n/d	NIE	

\*spowodowane przede wszystkim ciążami dwupłodowymi

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 12.**  
**Ocena noworodka w momencie urodzenia na podstawie badania *Platteau 2006***

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Platteau 2006</i>	Masa urodzeniowa noworodka [g]					
	3 560,0 (680,00)	13	3 174,0 (754,00)	18	386,00 (-121,90; 893,90)	NIE

Źródło: opracowanie własne

## 8.9.2. Podsumowanie analizy skuteczności

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy skuteczności HP-HMG względem rFSH $\alpha$  u chorych z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *Platteau 2006* została oceniona jako wysoka. Jest to badanie randomizowane, ponadto osoby oceniające wyniki badania były zaślepiene. Nie stwierdzono poważnych uchybień w metodyce tego badania. Z analizy PP wykluczano chore, u których odnotowywano rozbieżności z protokołem, m.in. nieprawidłowe dostosowanie dawki lub podanie HCG pomimo nie spełniania kryteriów podania. Badana populacja chorych i interwencja są spójne z analizowanymi w niniejszym raporcie.

Spośród punktów końcowych, uwzględnionych w badaniu *Platteau 2012*, wagę krytyczną przypisano współczynnikowi owulacji, ponieważ w opinii analityków jest to istotny klinicznie punkt końcowy. Celem leczenia niepłodności w ramach opisywanego wskazania dla leku Menopur® jest przywrócenie płodności poprzez wywołanie owulacji. Współczynnik owulacji jest więc głównym obiektywnym wyznacznikiem skuteczności leczenia, a w związku z tym ma kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności analizowanej terapii.

Pozostałym punktem końcowym przypisano wagę wysoką. W opinii analityków nie są to istotne klinicznie punkty końcowe, ponieważ zmienne zakłócające (np. styl życia chorej) mogą mieć na nie wpływ, w przeciwieństwie do wspomnianego powyżej znamienego klinicznie punktu końcowego.

Wyniki z randomizowanego badania *Platteau 2006* wskazują, że HP-HMG jest nie mniej skuteczny niż rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji – nie zaobserwowano znamienych klinicznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do istotnego klinicznie punktu końcowego, którym jest współczynnik owulacji. Należy jednak zwrócić uwagę na wyniki analizy wzrostu pęcherzyków jajnikowych. Na ich podstawie możliwe jest wnioskowanie, że skuteczność preparatów wykazujących aktywność FSH i LH (jakim jest menotropina) oraz preparatów wykazujących jedynie aktywność FSH może być różna (ze wskazaniem na przewagę menotropiny). Można założyć, że aktywność LH może mieć kliniczne znaczenie w indukcji owulacji poprzez selektywne pobudzanie pęcherzyków do wzrostu, zmniejszając liczbę pęcherzyków średniej wielkości i stymulując rozwój dominującego pęcherzyka. Na tej podstawie można przypuszczać, iż istnieje trend wskazujący na możliwe skuteczniejsze działanie menotropiny niż FSH.



Brak istotnych statystycznie różnic wykazano w odniesieniu do prawie wszystkich pozostałych punktów końcowych – wyjątkiem jest liczba przedwczesnych urodzeń, dla których odnotowano znamienne statystycznie przewagę interwencji badanej oraz stężenie FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG (zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie FSH w grupie badanej – w obydwu grupach było w normie).

W związku z powyższym wydaje się, że HMG jest nie mniej skuteczny niż rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu. Co więcej, HP-HMG może skuteczniej pobudzać rozwój dominującego pęcherzyka oraz ograniczać rozwój pęcherzyków średniej wielkości.

### 8.9.3. Ocena bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie poddano badanie *Platteau 2006* względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ ciąży wielopłodowe;
- ⊗ OHSS;
- ⊗ OHSS lub wstrzymanie terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊗ najczęstsze zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania.

Dla wszystkich wymienionych punktów końcowych, obliczono parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności. W przypadku negatywnych punktów końcowych jakimi są zdarzenia niepożądane, wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR i RD wraz z przykładami zamieszczono powyżej (Rozdział 8.9.1), natomiast opis sposobu interpretacji NNT opisano poniżej.

Wartość parametru NNT dla częstości występowania OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie wynosiła 13 (95% CI: 8; 100). Oznacza to, że podanie 13 chorym HP-HMG zamiast rFSH $\alpha$  wiąże się z uniknięciem jednego OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie w czasie 1 cyklu.

Wyniki przedstawiono w poniższym rozdziale.

### 8.9.3.1. Zdarzenia niepożądane

Zespół hiperstymulacji jajników jest stanem klinicznym o zwiększającym się stopniu nasilenia. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania HP-HMG oraz uważna kontrola podczas leczenia mogą ograniczyć do minimum występowanie OHSS, co potwierdzają dostępne dane. **W badaniu *Platteau 2006* stwierdzono przewagę HP-HMG w odniesieniu do złożonego punktu końcowego: częstości występowania OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie. Różnica jest statystycznie istotna.**

Według autorów badania *Platteau 2006* stosowanie preparatów wykazujących aktywność LH poprzez selektywne pobudzenie pęcherzyków do wzrostu może przełożyć się na istotne klinicznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na leczenie, OHSS oraz ciąż wielopłodowych.

Podczas trwania badania *Platteau 2006* odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach (41,3% grupa badana i 40,2% grupa kontrolna). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obydwu grupach były zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania: ból, zaczerwienienie i zasinienie. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do prawie wszystkich danych dla profilu bezpieczeństwa.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższych tabelach (Tabela 13 i Tabela 14).

**Tabela 13.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 1 cyklu lub w późniejszej ocenie na podstawie badania *Platteau 2006***

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Platteau 2006</i>	Ciąża wielopłodowa (12 $\pm$ 2 tygodnie po podaniu HCG)							
	0 (0,0)	92	2 (2,2)	92	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
	OHSS							
	1 (1,1)	92	3 (3,3)*	92	0,33 (0,03; 3,19)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
OHSS lub wstrzymanie terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie								
2 (2,2)	92	9 (9,8)	92	0,20 (0,04; 0,98)	-0,08 (-0,14; -0,01)	13 (8; 100)	TAK**	

\*w publikacji podano odsetek chorych ze zdarzeniem w odniesieniu do populacji ITT (N=93 n=3,2%), jednak podano jednocześnie informację, że OHSS jest głównym punktem końcowym analizowanym

w ramach bezpieczeństwa, analitycy uznali więc za zasadne obliczenie odsetka chorych ze zdarzeniem na podstawie populacji analizowanej w ramach oceny bezpieczeństwa (N=92); obliczenia przeprowadzone dla populacji ITT nie zmieniają liczby chorych ze zdarzeniem oraz istotności statystycznej różnicy między grupami

\*\*w publikacji podano p-wartość, która świadczy o tym, że różnica może nie być istotna statystycznie (p=0,058)

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 14.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, najczęstszych i występujących w miejscu podania w czasie 1 cyklu na podstawie badania Platteau 2006**

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Platteau 2006	Zdarzenia niepożądane ogółem						
	38 (41,3)	92	37 (40,2)	92	1,05 (0,58; 1,88)	0,01 (-0,13; 0,15)	NIE
	Najczęstsze zdarzenia niepożądane						
	Ból głowy						
	5 (5,4)	92	6 (6,5)	92	0,82 (0,24; 2,80)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE
	Ból w obrębie miednicy						
	7 (7,6)	92	8 (8,7)	92	0,86 (0,30; 2,49)	-0,01 (-0,09; 0,07)	NIE
	Krwawienie z dróg rodnych						
	8 (8,7)	92	3 (3,3)	92	2,83 (0,73; 11,01)	0,05 (-0,01; 0,12)	NIE
	Nudności						
	4 (4,3)	92	9 (9,8)	92	0,42 (0,12; 1,41)	-0,05 (-0,13; 0,02)	NIE
	Zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania*						
	Ból						
	25 (27,2)	92	26 (28,3)	92	0,95 (0,50; 1,81)	-0,01 (-0,14; 0,12)	NIE
	Obrzęk						
	8 (8,7)	92	8 (8,7)	92	1,00 (0,36; 2,79)	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
	Świąd						
	11 (12,0)	92	4 (4,3)	92	2,99 (0,91; 9,76)	0,08 (-0,002; 0,15)	NIE
	Zaczerwienienie						
	14 (15,2)	92	20 (21,7)	92	0,65 (0,30; 1,37)	-0,07 (-0,18; 0,05)	NIE
Zasinienie**							
39 (42,4)	92	34 (37,0)	92	1,26 (0,69; 2,27)	0,05 (-0,09; 0,20)	NIE	

\*większość miejscowych reakcji na lek zostało zaklasyfikowanych, jako zdarzenia o łagodnym nasileniu

\*\*wg autorów publikacji zasinienie spowodowane było najprawdopodobniej procedurą podania leku, a nie samym lekiem

Źródło: opracowanie własne

#### **8.9.4. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa**

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy skuteczności HP-HMG względem rFSH $\alpha$  u chorych z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *Platteau 2006* oceniono jako wysoką – szczegółowe uzasadnienie oceny znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 8.9.2).

Ocenie profilu bezpieczeństwa przypisano wagę krytyczną, ponieważ w opinii analityków są to istotne klinicznie punkty końcowe, a w związku z tym mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o bezpieczeństwie analizowanej technologii medycznej.

Stosowanie preparatów wykazujących aktywność LH poprzez selektywne pobudzenie pęcherzyków do wzrostu może przełożyć się na zmniejszone ryzyko wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na leczenie, OHSS oraz ciąży wielopłodowych. W przypadku częstotści występowania OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie odnotowana różnica między grupami jest statystycznie istotna. Pozostałe analizowane zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstotścią w obydwu grupach chorych.

## 8.10. Ocena skuteczności HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ u chorych z HH

### 8.10.1. Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  u chorych z HH analizie poddano jedno badanie randomizowane – *Carone 2012* uwzględniając następujące punkty końcowe:

- ⊕ współczynnik owulacji i ciąży;
- ⊕ parametry kliniczne związane z indukcją owulacji;
- ⊕ ocena noworodka.

Zgodnie z protokołem badania *Carone 2012*, chore były leczone najpierw jednym cyklem HP-HMG lub rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ . Jeżeli leczenie nie powiodło się w pierwszym cyklu i chore wyraziły zgodę na dalszy udział w badaniu, otrzymywały kolejny cykl (lub dwa) wspomnianej terapii w takiej samej dawce. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla pierwszego cyklu leczenia, ponieważ według ChPL Menopur® dawki leku w kolejnych cyklach należy rozpocząć od dawki początkowej większej niż zastosowana w poprzednim cyklu. W związku z powyższym za najbardziej wiarygodne w niniejszej analizie uznano wyniki uzyskane jedynie po pierwszym cyklu leczenia.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. wystąpienia klinicznie potwierdzonej ciąży), gdy wartość parametru RD jest niższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji kontrolnej.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR i RD wraz z przykładami zamieszczono powyżej (Rozdział 8.9.1), natomiast opis sposobu interpretacji NNH opisano poniżej.

Wartość parametru NNH dla wystąpienia klinicznie potwierdzonej ciąży wynosiła 2 (95% CI: 1; 16). Oznacza to, że podanie 2 chorym HP-HMG zamiast rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  wiąże się z niewystąpieniem 1 klinicznie potwierdzonej ciąży.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wyniku nie interpretowano jako istotnego na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności zawierał zero. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Przykładowy opis interpretacji tego parametru znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 8.9.1).

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNH i MD zamieszczono w rozdziale powyżej (Rozdział 8.6).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 8.10.1.1. Współczynnik owulacji i ciąży

#### 8.10.1.1.1. Współczynnik owulacji

W analizowanym badaniu nie odnotowano znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami względem współczynnika owulacji, który w opinii analityków jest głównym wyznacznikiem skuteczności leczenia niepłodności. Na ten punkt końcowy czynniki zakłócające obiektywną ocenę skuteczności leczenia (np. styl życia chorej), mają potencjalnie najmniejszy wpływ. Obydwa preparaty posiadają aktywność zarówno FSH jak i LH, uzyskany wynik jest więc zgodny z oczekiwanym.

Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

**Tabela 15.**

**Współczynnik owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania *Carone 2012***

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Carone 2012</i>	Współczynnik owulacji						
	13 (72,2)	18*	13 (76,5)	17*	0,80 (0,17; 3,67)	-0,04 (-0,33; 0,25)	NIE

\*w publikacji powyższe dane przedstawiono na 17 chorych przyjmujących HP-HMG i 18 chorych otrzymujących rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  – autorzy badania prawdopodobnie popełnili błąd

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.1.1.2. Współczynnik owulacji zakończonych ciążą

Poniżej przedstawiono wyniki analizy złożonego punktu końcowego, którego osiągnięcie definiowane było jako wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli owulacji oraz ciąży. Współczynnik owulacji zakończonych ciążą był znamienne statystycznie wyższy w grupie przyjmującej rFSHα+rLHα. Niska wartość parametru NNH świadczy o dużej sile interwencji kontrolnej. Należy ostrożnie interpretować ten wynik, ponieważ różnica pomiędzy grupami może być spowodowana np. różnicami pomiędzy grupami pod względem czynnika męskiego niepłodności czy stylu życia chorej (autorzy badania nie podali danych, czy uwzględniali te parametry podczas randomizacji). Ponadto, należy uwzględnić fakt, iż w badaniu wzięła udział niewielka grupa chorych (w badaniu nie przeprowadzono kalkulacji wielkość próby ze względu na niewielką częstość występowania zaburzeń owulacji sklasyfikowanej wg WHO do grupy I).

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**

**Współczynnik owulacji, które zakończyły się ciążą po 1 cyklu leczenia na podstawie badania Carone 2012**

Badanie	HP-HMG		rFSHα+rLHα		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Carone 2012	Współczynnik owulacji zakończonych ciążą							
	2 (11,1)	18	8 (47,1)	17	0,14 (0,02; 0,81)	-0,36 (-0,64; -0,08)	2 (1; 12)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.1.1.3. Współczynnik ciąż

Odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy kontrolnej pod względem częstości występowania klinicznie potwierdzonych ciąż, w tym także ciąż jedнопłodowych. Należy mieć na uwadze, że może to być spowodowane zmiennymi, innymi niż niepłodność żeńska, które być może nie zostały wzięte pod uwagę podczas planowania badania i które mogły mieć wpływ na współczynnik ciąż (w publikacji nie zostały opisane). Nie bez znaczenia pozostaje także fakt, że p-wartość podana w publikacji dla różnicy między grupami w przypadku częstości występowania klinicznie potwierdzonych ciąż, wskazuje na nieistotną statystycznie różnicę między analizowanymi grupami.

Dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**

**Współczynnik ciąży po 1 cyklu na podstawie badania Carone 2012**

Badanie	HP-HMG		rFSHα+rLHα		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Carone 2012	Klinicznie potwierdzona ciąża*							
	4 (22,2)	18	10** (58,8)	17	0,20 (0,05; 0,87)	-0,37 (-0,67; -0,06)	2 (1; 16)	TAK***
	Ciąże jedнопłodowe							
	3 (16,7)	18	8 (47,1)	17	0,23 (0,05; 1,07)	-0,30 (-0,60; -0,01)	3 (1; 100)	TAK

\*po 2 klinicznie potwierdzone ciąży w obydwu grupach prawdopodobnie wystąpiły u chorych, u których wystąpiła owulacja, niespełniająca wszystkich trzech parametrów, charakteryzujących zdefiniowany *a priori* pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli współczynnik owulacji (definicję tego punktu końcowego przedstawiono w rozdziale 8.8.2)

\*\*u jednej chorej doszło do samoistnego poronienia, które wystąpiło przed 12. tygodniem

\*\*\*p – wartość podana w publikacji do poronienia wynosi 0,06 – nieznana jest przyczyna rozbieżności między autorami badania i autorami niniejszej analizy

Źródło: opracowanie własne

**8.10.1.2. Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji**

W badaniu Carone 2012 nie zaobserwowano znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami względem wszystkich parametrów klinicznych, związanych z indukcją owulacji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 18.**

**Ocena parametrów klinicznych związanych z indukcją owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania Carone 2012**

Badanie	HP-HMG		rFSHα+rLHα		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Carone 2012	Ocena endometrium					
	Grubość endometrium w 5. dniu cyklu [mm]					
	7,00 (7,55)	18	7,00 (8,25)	17	0,00 (-5,25; 5,25)	NIE
	Grubość endometrium w 10. dniu cyklu [mm]					
	11,27 (7,51)	18	11,11 (13,73)	17	0,16 (-7,23; 7,55)	NIE
	Ocena pęcherzyków jajnikowych					
	Liczba pęcherzyków jajnikowych*					
	5,05 (11,75)	18	3,94 (10,23)	17	1,11 (-6,18; 8,40)	NIE
Liczba pęcherzyków jajnikowych o średnicy ≥ 17 mm						
5,29 (12,13)	18	4,64 (10,93)	17	0,65 (-6,99; 8,29)	NIE	



Badanie	HP-HMG		rFSHα+rLHα		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Ocena stężenia hormonów</b>						
<b>Stężenie estradiolu w dniu podania HCG [pmol/ml]</b>						
	805,72 (2202,31)	18	604,7 (1236,93)	17	201,02 (-974,07; 1376,11)	NIE
<b>Stężenie estradiolu [pmol/ml] w przeliczeniu na pęcherzyk w połowie cyklu</b>						
	156,78 (220,66)	18	171,03 (269,03)	17	-14,25 (-177,79; 149,29)	NIE
<b>Stężenie progesteronu w połowie fazy lutealnej [nmol/l]</b>						
	44,94 (83,28)	18	42,64 (53,68)	17	2,30 (-43,87; 48,47)	NIE

\*średnia liczba pęcherzyków jest mniejsza niż średnia liczba pęcherzyków  $\geq 17$  mm; nie jest możliwe wyjaśnienie, w którym miejscu został popełniony błąd

Źródło: opracowanie własne

We wspomnianym badaniu nie wykazano istotnych różnic w liczbie chorych, u których zastosowano HCG, co potwierdza dane dotyczące współczynnika owulacji, sugerujące, iż HP-HMG i rFSHα+rLHα wykazują porównywalną skuteczność w stymulacji rozwoju pęcherzykowego.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej.

**Tabela 19.**  
**Częstość zastosowania HCG w czasie 1 cyklu na podstawie badania Carone 2012**

Badanie	HP-HMG		rFSHα+rLHα		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Carone 2012</i>	<b>Liczba chorych, u których zastosowano HCG</b>						
	18 (100,0)	18	16* (94,1)	17	3,36 (0,13; 88,39)	0,06 (-0,09; 0,21)	NIE

\*u 1 chorej nie zastosowano HCG z powodu braku odpowiedzi jajników na leczenie rFSHα+rLHα

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.1.3. Ocena noworodka

Dane z analizowanego badania sugerują istotną statystycznie przewagę interwencji kontrolnej względem badanej w odniesieniu do liczby żywych urodzeń. Podobnie jak w przypadku współczynnika ciąży należy mieć jednak na uwadze, iż parametr ten, może nie odzwierciedlać w pełni rzeczywistej skuteczności badanych interwencji, ponieważ wiele innych zmiennych (np. styl życia chorej) ma wpływ na stan noworodka.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**

**Ocena noworodka w momencie urodzenia na podstawie badania *Carone 2012***

Badanie	HP-HMG		rFSHα+rLHα		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Carone 2012</i>	Żywe urodzenia (liczba ciąż)							
	4 (22,2)	18	9 (52,9)	17	0,25 (0,06; 1,10)	-0,31 (-0,61; -0,002)	3 (1; 500)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.1. Podsumowanie analizy skuteczności

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy skuteczności HP-HMG względem rFSHα+rLHα u chorych z HH oceniono według zaleceń GRADE [20].

Badanie *Carone 2012* jest badaniem randomizowanym, dlatego jego jakość została wyjściowo oceniona jako wysoka. Badanie nie zostało jednak zaślepienie (brak informacji w publikacji nawet o zaślepieniu osób oceniających wyniki) oraz odnaleziono niespójności w publikacji, co wpływa na obniżenie wiarygodności podanych danych. Badana populacja chorych i interwencja są spójne z analizowanymi w niniejszym raporcie. Ostatecznie z powodu wspomnianych dwóch ograniczeń, jakość danych z badania *Carone 2012* obniżono do oceny średniej.

Spośród punktów końcowych, analizowanych w badaniu *Carone 2012*, wagę krytyczną przypisano współczynnikowi owulacji, ponieważ w opinii analityków jest to istotny klinicznie punkt końcowy w kontekście oceny opiniowanej technologii medycznej, a w związku z tym ma kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności analizowanej terapii. Współczynnik owulacji uznano za główny wyznacznik skuteczności leczenia, ponieważ zmienne zakłócające (np. styl życia chorej) mogą mieć na niego najmniejszy wpływ. Pozostałym punktem końcowym przypisano wagę wysoką. W opinii analityków nie są to istotne klinicznie punkty końcowe.

Wyniki z randomizowanego badania *Carone 2012* wskazują na brak znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem współczynnika owulacji.

Analiza parametrów klinicznych związanych z owulacją potwierdza, iż opiniowane technologie równie skutecznie indukują owulację. Pomimo odnotowania istotnej statystycznie przewagi rFSHα+rLHα względem HP-HMG w stosunku do punktów końcowych, takich jak współczynnik ciąż czy ocena noworodka, według analityków należy z ostrożnością traktować te wyniki, ponieważ na te punkty końcowe mogą potencjalnie wpływać czynniki zakłócające,

tj. czynnik męski niepłodności czy styl życia chorej. W związku z powyższym wydaje się, że HP-HMG jest równie skuteczny w leczeniu niepłodności co rFSHα+rLHα u chorych z HH.

### 8.10.2. Ocena bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie poddano badanie *Carone 2012* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊕ OHSS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu;
- ⊕ ciąży wielopłodowe.

Dla wszystkich wymienionych punktów końcowych, obliczono parametr OR i RD. W przypadku negatywnych punktów końcowych jakimi są powyższe punkty końcowe, wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Odstąpiono od obliczenia NNT lub NNH, ponieważ różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystyczna.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR i RD wraz z przykładami zamieszczono powyżej (Rozdział 8.9.1).

Wyniki przedstawiono w poniższym rozdziale.

#### 8.10.2.1. Zdarzenia niepożądane

W czasie trwania badania *Carone 2012* nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych (w tym OHSS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu) w obydwu grupach. W grupie badanej wystąpiła jedna ciąża wielopłodowa, a w grupie kontrolnej dwie – różnica nie była istotna statystycznie.

Zestawienie danych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 21.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 1 cyklu lub w późniejszej ocenie na podstawie badania *Carone 2012***

Badanie	HP-HMG		rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Carone 2012</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem						
	0 (0,0)	18	0 (0,0)	17	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
	OHSS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu						
	0 (0,0)	18	0 (0,0)	17	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
Cięża wielopłodowe							
1 (5,6)	18	2 (11,8)	17	0,44 (0,04; 5,37)	-0,06 (-0,25; 0,12)	NIE	

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.3. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy skuteczności HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  u chorych z HH oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *Carone 2012* oceniono jako średnią – szczegółowe uzasadnienie oceny znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 8.10.1).

Ocenie profilu bezpieczeństwa przypisano wagę krytyczną, ponieważ w opinii analityków są to istotne klinicznie punkty końcowe, a w związku z tym mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o bezpieczeństwie analizowanej terapii.

Wyniki z badania *Carone 2012* wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w leczeniu niepłodności w analizowanej populacji chorych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w przypadku wszystkich dostępnych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych. We wspomnianym badaniu odnotowano tylko 1 przypadek ciąży wielopłodowej w grupie badanej i 2 w grupie kontrolnej.

---

## 8.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

### 8.11.1. Zgłaszane zdarzenia niepożądane

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [15] nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania menotropiny w analizowanej populacji – podano jedynie informacje dotyczące wszystkich osób, przyjmujących menotropinę, niezależnie od wskazania.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym działaniem) były zaburzenia układu rozrodczego i piersi.

### 8.11.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Ocenę bezpieczeństwa w analizie uzupełniono o informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Przedstawiono dane z ChPL Menopur® [8] oraz z dokumentu odnalezionego na stronie internetowej FDA [41].

#### 8.11.2.1. ChPL Menopur® 2013 (URPLWMIpB)

Produkt leczniczy Menopur® jest silnie działającą gonadotropiną, która może powodować działania niepożądane o nasileniu od łagodnego do ciężkiego, i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy, posiadających wiedzę i doświadczenie w zakresie niepłodności i jej leczenia.

Terapia gonadotropinami wymaga zaangażowania czasowego lekarzy oraz wspomagającego personelu medycznego i regularnego monitorowania reakcji jajników za pomocą ultrasonografii albo, najlepiej, ultrasonografii w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu w surowicy krwi. Stopień reakcji na podanie menotropiny może różnić się u poszczególnych chorych, a u niektórych reakcja może być słaba. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Menopur® należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarskim.

Przed rozpoczęciem terapii należy dokonać właściwej oceny niepłodności pary oraz wykluczyć możliwe przeciwwskazania do zajścia w ciążę. W szczególności należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory

---

nadnerczy, hiperprolaktynemii, guzów przysadki oraz podwzgórza, a także zastosować odpowiednie, swoiste leczenie.

U kobiet, u których stymulowany jest rozwój pęcherzyków w ramach leczenia niepłodności spowodowanej brakiem owulacji może wystąpić powiększenie jajników lub zespół hiperstymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu leczniczego Menopur® oraz uważna kontrola terapii ograniczy do minimum występowanie takich przypadków.

Wnikliwa interpretacja wskaźników rozwoju oraz dojrzewania pęcherzyka powinna być dokonywana przez lekarza doświadczonego w interpretowaniu stosownych badań.

### Zespół hiperstymulacji jajników

OHSS jest stanem klinicznym różniącym się od niepowikłanego powiększenia jajników. Jest to zespół, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, wysokie stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej lub w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, rozdęcie brzucha, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą ujawnić hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwawienie do jamy otrzewnowej, wysięki opłucnowe, płyn w jamie opłucnowej, ostre zaburzenia oddechowe, a także zaburzenia zakrzepowozatorowe.

Nadmierna reakcja jajników na leczenie gonadotropiną rzadko prowadzi do OHSS, jeśli do wywołania owulacji nie podaje się HCG. Dlatego, w przypadku stwierdzenia hiperstymulacji jajników, warto odstąpić od podania HCG i pouczyć chorą, aby przez co najmniej 4 dni powstrzymała się od odbywania stosunków płciowych albo zastosowała mechaniczną metodę antykoncepcji. OHSS może się szybko nasilać (w ciągu 24 godzin do kilku dni) i stać się ciężkim stanem klinicznym. Dlatego też chore powinny pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu HCG.

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania produktu leczniczego Menopur® oraz uważna kontrola terapii ograniczy do minimum częstość występowania OHSS i ciąży mnogiej.

W przypadku zajścia w ciążę OHSS może mieć cięższą postać i trwać dłużej. Najczęściej OHSS występuje po przerwaniu terapii hormonalnej i osiąga swoje największe nasilenie po mniej więcej 7-10 dniach po leczeniu. Zazwyczaj OHSS ustępuje samoistnie z początkiem miesiączki.

Jeśli występuje ciężka postać OHSS, należy przerwać stosowanie gonadotropin (o ile jest jeszcze w toku), hospitalizować chorą i rozpocząć odpowiednie leczenie.

OHSS występuje z większą częstością u chorych z PCOS.

#### Ciąża wielopłodowa

Ciąża wielopłodowa zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych. U kobiet, u których owulację stymuluje się gonadotropinami, częstość występowania ciąż wielopłodowych jest zwiększona w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. Większość ciąż wielopłodowych stanowią ciąż bliźniacze. W celu ograniczenia do minimum ryzyka ciąży wielopłodowej zaleca się uważne kontrolowanie reakcji jajników.

Przed rozpoczęciem leczenia chora powinna być poinformowana o potencjalnym ryzyku ciąży wielopłodowej.

#### Ciąża pozamaciczna

Kobiety z chorobą jajowodów w wywiadzie narażone są na ryzyko ciąży pozamacicznej niezależnie od tego czy ciąża jest wynikiem zapłodnienia spontanicznego czy leczenia niepłodności.

#### Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Nie ustalono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko podstawowe wystąpienia tych nowotworów u niepłodnych kobiet.

#### Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, ujawnionymi w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, otyłością lub trombofilią, ryzyko wystąpienia żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie lub po zakończeniu leczenia gonadotropinami może być większe. U kobiet tych należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści z podania gonadotropin. Należy jednak zauważyć, że ciąża sama w sobie niesie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

---

### 8.11.2.2. FDA 2014

W dokumencie FDA z 2014 roku, zawierającym charakterystykę produktu Menopur<sup>®</sup> (menotropina), umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku, które są spójne z ostrzeżeniami z ChPL Menopur<sup>®</sup>, przedstawionymi powyżej (rozdział 8.11.2.1). Dodatkowo podano w nim informacje dotyczące występowania: powikłań płucnych i naczyniowych, skrętu jajnika oraz spontanicznych poronień.

#### Powikłania płucne i naczyniowe

Ciężkie choroby płuc (np. niedodma, zespół ostrej niewydolności oddechowej czy zaostrzenie astmy) raportowano u kobiet przyjmujących gonadotropiny. Następstwem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być: zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej, zawał płuca, niedrożność naczyń mózgowych (udar), niedrożność tętnic prowadząca do utraty kończyny lub, rzadziej, do zawału serca. W nielicznych przypadkach powikłania płucne i/lub naczyniowe mogą zakończyć się zgonem.

#### Skręt jajnika

Odnotowywano występowanie skrętu jajnika po leczeniu gonadotropinami. Może być on spowodowany OHSS, ciążą, operacją jamy brzusznej, skrętem jajnika w wywiadzie lub torbielą jajnika i PCOS (aktywnymi lub w wywiadzie). Możliwe jest zminimalizowanie uszkodzenia jajników spowodowanego zahamowanym przepływem krwi poprzez wczesną diagnozę i szybkie przywrócenie prawidłowej budowy anatomicznej jajnika.

#### Spontaniczne poronienia

Stosowanie gonadotropin zwiększa ryzyko wystąpienia spontanicznych poronień. Do tej pory nie ustalono jednak ich przyczyny. Zwiększone ryzyko poronień może wynikać z istniejącej niepłodności.

---



## 9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

### Dane dotyczące populacji chorych z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC:

- ⊗ grupy chorych uwzględnione w badaniu *Platteau 2006* są w dużej mierze porównywalne, jednak podczas randomizacji nie udało się uzyskać równowagi między grupami pod względem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz odsetka chorych, u których nie udało się wcześniej wywołać owulacji za pomocą CC;
- ⊗ chore uczestniczące w badaniu leczone były tylko przez jeden cykl owulacyjny, analiza wielu cykli leczenia pozwoliłaby na szerszą ocenę skuteczności;
- ⊗ wyniki przedstawione dla populacji ITT mogą być obarczone błędem, ponieważ odnotowywano rozbieżności z protokołem badania, m. in. nieprawidłowe dostosowanie dawki, podanie HCG pomimo nie spełniania kryteriów podania.

### Dane dotyczące populacji chorych z HH:

- ⊗ w badaniu *Carone 2012* odnotowano niespójności w publikacji, które obniżają jakość danych z tej publikacji, np.: dane dla współczynnika owulacji podane są dla niewłaściwej liczby chorych w grupie, tj. dla 17 chorych przyjmujących HP-HMG i 18 chorych otrzymujących rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ , podczas gdy do grupy HP-HMG zakwalifikowano 18 chorych, a do grupy rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  – 17 chorych; kolejny przykład dotyczy danych o klinicznie potwierdzonych ciążyach, gdzie po 2 ciąży w obydwu grupach prawdopodobnie wystąpiły u chorych, u których wystąpiła owulacja, niespełniająca wszystkich trzech parametrów, charakteryzujących zdefiniowany *a priori* pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli współczynnik owulacji – nie zostało to jednak wyjaśnione w publikacji; podczas analizy średniej liczby pęcherzyków widoczna jest kolejna niespójność – średnia liczba pęcherzyków jest mniejsza niż średnia liczba pęcherzyków  $\geq 17$  mm i nie jest możliwe wyjaśnienie, w którym miejscu został popełniony błąd;
- ⊗ dawkowanie opisane w publikacji badania *Carone 2012* nie jest jasno opisane, brak informacji o dostosowaniu dawki względem reakcji chorej na leczenie oraz o modyfikacji dawki w kolejnych cyklach leczenia; nie ma więc pewności co do zgodności dawkowania z ChPL Menopur®;

- ⊗ w niniejszej analizie uwzględniano tylko dane uzyskane po 1. cyklu leczenia ponieważ w publikacji nie było informacji o dostosowaniu dawki w kolejnych cyklach leczenia.

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

### **Populacja chorych z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC**

#### **SKUTECZNOŚĆ**

Przeprowadzona analiza skuteczności HP-HMG względem rFSH $\alpha$  wykazała, że menotropina jest lekiem nie mniej skutecznym niż rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji. Różnica między grupami nie jest istotna klinicznie. Uwzględniając jednak szczegółową analizę wzrostu pęcherzyków jajnikowych można wysunąć hipotezę, że skuteczność preparatów wykazujących aktywność FSH i LH (czyli menotropiny) oraz preparatów wykazujących jedynie aktywność FSH może być różna (ze wskazaniem na przewagę menotropiny). Aktywność LH może mieć kliniczne znaczenie w indukcji owulacji poprzez selektywne pobudzanie pęcherzyków do wzrostu, zmniejszając liczbę pęcherzyków średniej wielkości, a indukując rozwój pęcherzyka dominującego. Na tej podstawie można przypuszczać, iż istnieje trend wskazujący na możliwe skuteczniejsze działanie menotropiny niż FSH.

Podczas analizy pozostałych punktów końcowych potwierdzono, że skuteczność obydwu opiniowanych gonadotropin jest porównywalna. Wyjątkiem są jednak wyniki dotyczące: liczby przedwczesnych urodzeń (niższa w grupie stosującej menotropinę) oraz stężenia FSH bezpośrednio przed zastosowaniem HCG (wyższe w grupie badanej – w obydwu grupach było jednak w normie).

#### **BEZPIECZEŃSTWO**

Stosowanie menotropiny (wykazującej aktywność LH) poprzez selektywne pobudzanie pęcherzyków do wzrostu może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na leczenie, OHSS oraz ciąży wielopłodowych. W przypadku częstości występowania OHSS lub wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie odnotowana różnica między grupami jest statystycznie istotna (prawdopodobnie także klinicznie istotna). Większość analizowanych zdarzeń niepożądanych występowała jednak z porównywalną częstością w obydwu grupach chorych.

---

## **Populacja chorych z HH**

### **SKUTECZNOŚĆ**

Analiza dostępnych danych wykazała, że HP-HMG indukuje owulację równie skutecznie jak rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ .

Ocena parametrów klinicznych związanych z owulacją potwierdza powyższe wnioski. Pomimo odnotowania istotnej statystycznie przewagi rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  względem HP-HMG w stosunku do punktów końcowych, takich jak współczynnik ciąży czy ocena noworodka, według analityków należy z ostrożnością traktować te wyniki, ponieważ na te punkty końcowe mogą potencjalnie wpływać czynniki zakłócające, np. styl życia chorej.

### **BEZPIECZEŃSTWO**

Dostępne dane wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa HP-HMG względem rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w leczeniu niepłodności. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w przypadku wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych. Odnotowano tylko 1 przypadek ciąży wielopłodowej podczas stosowania HP-HMG i 2 przypadki w grupie leczonej rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$ .

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla leku Menopur®**

Opiniowana technologia medyczna jest gonadotropiną, która może powodować działania niepożądane o nasileniu od łagodnego do ciężkiego.

Możliwe jest wystąpienie powiększenia jajników, OHSS lub ciąży wielopłodowej (która zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych) oraz innych zdarzeń. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania menotropiny oraz uważna kontrola terapii ogranicza do minimum występowanie takich przypadków.

Odnotowano także, że stosowanie gonadotropin zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich chorób płuc lub spontanicznych poronień.

### **Wnioski końcowe**

Udowodniono, że HP-HMG jest nie mniej skuteczny niż rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie cytrynianem klomifenu. Co więcej, HP-HMG może skuteczniej pobudzać rozwój dominującego pęcherzyka oraz ograniczać rozwój pęcherzyków średniej wielkości. Profil bezpieczeństwa obydwu analizowanych terapii jest porównywalny, jednak stosowanie HP-HMG może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na leczenie, OHSS oraz ciąży wielopłodowych.

---

Ponadto, wykazano, że HP-HMG jest równie skuteczny co rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa.

## 11. Dyskusja

### **Populacja chorych z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC**

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, że HP-HMG jest nie mniej skuteczny niż rFSH $\alpha$  w indukcji owulacji, a profil bezpieczeństwa obydwu analizowanych terapii jest porównywalny, jednak stosowanie HP-HMG może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na leczenie, OHSS oraz ciąży wielopłodowych.

Wnioskowanie o skuteczności leczenia analizowanymi gonadotropinami oparto przede wszystkim na wynikach indukcji owulacji, ponieważ jest to punkt końcowy w pełni odzwierciedlający efektywność leczenia, a wpływ czynników zewnętrznych na wyniki jest ograniczony. Na podstawie zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkt ten ma krytyczną wagę jako niezbędny do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wagę pozostałych punktów końcowych w analizie skuteczności określono jako wysoką, ponieważ mogą mieć związek z istotnym klinicznie punktem końcowym. Z kolei wagę punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną. Jakość dostępnych danych także oceniono wg zaleceń GRADE. Jakość danych z badania *Platteau 2006* jest wysoka, a szczegółowe uzasadnienie oceny znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 8.9.2).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości włączonego badania, a w związku z tym, że wyniki analizy oparte zostały na wysokiej jakości badaniu randomizowanym z liczną i zróżnicowaną grupą chorych, stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono badanie randomizowane, jednak nie odnaleziono danych umożliwiających skonfrontowanie uzyskanych wyników z badaniem obserwacyjnym. Badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, jednak odniesienie jej wyników do

polskiej praktyki klinicznej może być utrudnione ze względu na wspomniany brak badania obserwacyjnego.

W rejestrze badań klinicznych nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, które po opublikowaniu mogły by wpłynąć na wnioski płynące z niniejszej analizy. Nie odnaleziono także badań wstrzymanych lub dawno zakończonych a nieopublikowanych, w związku z czym stwierdzono, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dotyczącego publikacji danych (ang. *publication bias*) jest niewielkie.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, z których tylko 1 przegląd systematyczny spełniał kryteria włączenia do analizy. Odnaleziony przegląd został przeprowadzony w 2000 roku i dotyczył chorych z PCOS, więc analizowane w niniejszym raporcie badanie (opublikowane w 2006 roku) nie mogło być w nim uwzględnione. Autorzy odnalezionego przeglądu systematycznego wskazują przede wszystkim na fakt, iż badania RCT włączone do ich przeglądu mają znaczne metodologiczne ograniczenia, w związku z czym konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu pełnej oceny skuteczności gonadotropin ekstrahowanych z moczu. Z powodu braku wiarygodnych badań porównanie uzyskanych w niniejszym raporcie wyników z innymi opracowaniami jest utrudnione.

Dla analizowanej populacji chorych odnaleziono badanie RCT. Jakość danych z tego badania oceniono jako wysoką ponieważ badanie zostało przeprowadzone na reprezentatywnej grupie chorych, która stosowała analizowaną technologię medyczną dawkowaną w sposób zgodny z przedstawionym w ChPL Menopur®. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniano badań, w których stosowanie opiniowanej technologii medycznej w jakikolwiek sposób odbiegało od tego, jakie jest zalecane w ChPL Menopur®. Nie uwzględniano także badań, co do których wystąpiła niepewność dotycząca populacji oraz właściwego przedstawienia wyników. Opisane postępowanie miało na celu wyselekcjonowanie danych najwyższej wiarygodności, a tym samym zmniejszenie ograniczeń niniejszej analizy.

### **Populacja chorych z HH**

Wykazano, że HP-HMG jest równie skuteczny co rFSH $\alpha$ +rLH $\alpha$  w indukcji owulacji u chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa.

Tak jak w przypadku opisanego wyżej wskazania, wnioskowanie o skuteczności leczenia analizowanymi gonadotropinami oparto przede wszystkim na wynikach dla indukcji owulacji, ponieważ jest to punkt końcowy w pełni odzwierciedlający efektywność leczenia, a wpływ czynników zewnętrznych na wyniki jest ograniczony. Na podstawie zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkt ten ma wagę krytyczną. Wagę pozostałych punktów końcowych w analizie skuteczności określono jako wysoką. Natomiast wagę punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną. Jakość danych z badania *Carone 2012* także oceniono wg zaleceń GRADE. Uznano, iż jakość tych danych jest średnia, a szczegółowe uzasadnienie oceny znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 8.10.1).

W oparciu o jakość badania włączonego do analizy wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. Wyniki pochodzą ze średniej jakości badania randomizowanego ze zróżnicowaną i reprezentatywną grupą chorych.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została także jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono badanie randomizowane, jednak nie odnaleziono danych umożliwiających porównanie uzyskanych wyników z badaniem obserwacyjnym. Badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, jednak odniesienie jej wyników do polskiej praktyki klinicznej może być utrudnione.

Podobnie jak w przypadku opisanego wyżej wskazania stwierdzono, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dotyczącego publikacji danych jest niewielkie, ponieważ w rejestrze badań klinicznych nie odnaleziono nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie odnaleziono także opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy, porównanie uzyskanych wyników z innymi opracowaniami nie jest zatem możliwe.

Jakość danych z odnalezionego badania RCT jest średniej jakości. W badaniu tym przedstawiono porównanie leku Menopur® względem leku Pergoveris®. Produkt leczniczy Pergoveris® zawierający rFSHα+rLHα nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, finansowany jest jednak lek Gonal-f® zawierający rFSHα. Jak opisano wyżej, w rozdziale dotyczącym wyboru komparatorów (Rozdział 6), wskazanym potencjalnym komparatorem dla HMG w opisywanej populacji chorych jest rFSHα+rLHα, a więc częściowo finansowana w Polsce opcja terapeutyczna. Na podstawie raportu EMA dotyczącego dopuszczenia do obrotu leku Pergoveris® stwierdzono, iż preparat zawierający w swoim

---

składzie zarówno rFSH $\alpha$  jak i rLH $\alpha$  jest biorównoważny z podaniem obydwu substancji jednocześnie w oddzielnych preparatach. W badaniach biodostępności przeprowadzonych na ludziach nie wykazano różnic w farmakokinetyce tych gonadotropin podawanych w jednym preparacie lub oddzielnie. Dodatkowo w próbach klinicznych nie wykazano żadnych różnic dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Zidentyfikowano ponadto ograniczenie związane z dawkowaniem leku, ponieważ istnieje niepewność, czy dawkowanie menotropiny było zgodne z zalecanym dawkowaniem przedstawionym w ChPL Menopur<sup>®</sup>. W obliczu braku danych wyższej wiarygodności uznano, iż dane pochodzące z badania *Carone 2012* są wystarczające do przeprowadzenia niniejszej analizy. Wnioskowanie w opisywanej populacji oparto więc o najlepsze dostępne dane, dopuszczając wprowadzanie założeń pociągających za sobą jednak ograniczenia do analizy (ograniczenia zostały szczegółowo opisane w rozdziale wyżej).

---

## 12. Załączniki

### 12.1. Badanie ankietowe

#### 12.1.1. p [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] 23

[redacted]

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

<sup>23</sup> A [redacted]







12.1.2. p

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] 24

[Redacted text block]

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

24 A [Redacted text block]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

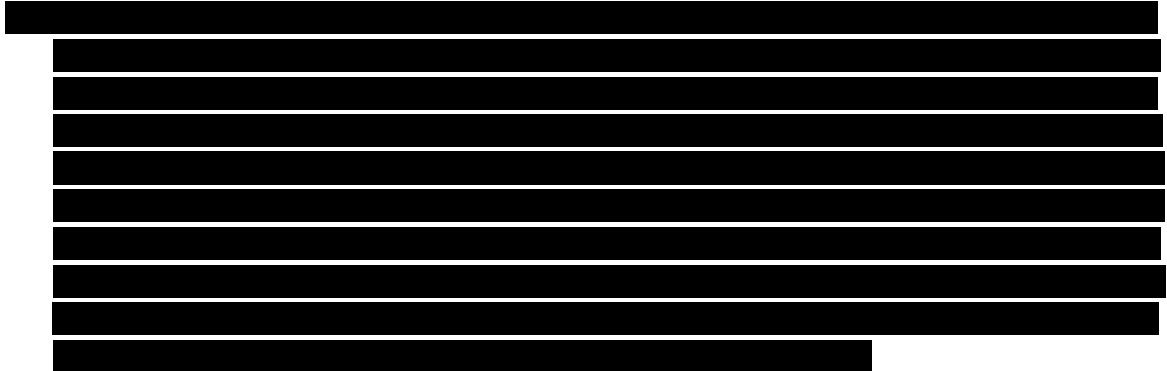
[REDACTED]

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

[REDACTED]

**12.1.3. p** 




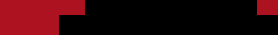
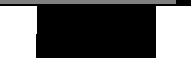



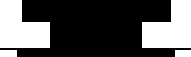



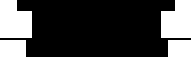



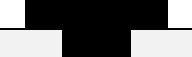









 25 



25 **A** 


[Redacted text block]


[Redacted text block]




## 12.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 22.**  
**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
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, Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdziały 5, 6 i 7
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdział 8.4
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 8.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 8.9 i 8.10
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 8.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 8.3.1 i 8.4.1



Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ 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)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 8.3.3 i 8.4.3
10.	Charakterystykę każdego z badań pierwotnych włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 12.6
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 12.6
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 12.6
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 12.6
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 12.6
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 12.6
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 12.6
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 12.6
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział 8.9 i 8.10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, Rozdział 8.11

Źródło: opracowanie własne

## 12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 23.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, kw, ot, ti]
#1	anovulation OR anovulatory OR "lack of ovulation" OR "multiple follicle cyst" OR "multiple follicle cysts"	6 433	493	5 794
#2	polycystic OR sclerocystic OR cystic OR micropolycystic OR Stein	147 711	7 760	131 817
#3	ovarian OR ovary OR ovaries OR Leventhal	230 112	8 448	219 972
#4	#2 AND #3	18 034	1 623	20 344
#5	#1 OR #4 OR "Stein-Leventhal"	22 578	1 891	24 100
#6	hypogonadism OR hypogonadotrophism OR hypogonadotropism	14 859	453	11 208
#7	#5 OR #6	37 124	2 320	35 073
#8	Menopur OR Menotrophin OR Menotrophin* OR "CP-90033" OR "CP 90033" OR CP90033 OR HMG OR Menotropin* OR menotropin OR Menogon OR Normegon OR "ORG-31338" OR "ORG 31338" OR ORG31338 OR Pergonal OR Pergonal* OR "CP-89044" OR "CP 89044" OR CP89044 OR Humegon OR ((gonadotropin OR gonadotropins OR gonadotrophin OR gonadotrophins) AND (menopause OR menopausal)) OR gonadoryl OR homogonal OR Humergon OR merional OR neopergonal OR "preg norm" OR pregova OR repronex	18 743	1 924	20 737 <sup>^</sup>
#9	#7 AND #8	1 257	195 <sup>^^</sup>	1 104
#10	random OR random* OR controlled OR control OR prospectiv OR prospectiv* OR comparativ OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv OR retrospectiv* OR observational OR "follow up" OR "follow-up" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "literature review" OR "literature search" OR systematic OR systematic*	11 080 101	n/d	10 425 257 <sup>^^</sup>
#11	#9 AND #10	712	n/d	574

<sup>^</sup>zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

<sup>^^</sup>zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący typu publikacji

<sup>^^^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 108, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 87 (I etap)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 27.11.2014 r.

## 12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 24.**

**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	menopur	3
	menotrophin	1
	menotropin	4
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	menopur	4
	menotrophin	15
	menotropin	4
<b>Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków</b> <a href="http://www.adrreports.eu/PL/index.html">http://www.adrreports.eu/PL/index.html</a>	menopur	0
	menotrophin	1
	menotropin	0
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	menopur	10
	menotrophin	0
	menotropin	4
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	menopur	57
	menotrophin	22
	menotropin	22
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	menopur	1
	menotropina	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 27.11.2014 r.

## 12.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Nugent 2000 [79]				
METODYKA				
<p><b>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</b></p> <p><b>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów): 5/5</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprecyzowane pytanie badawcze: tak;</li> <li>2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: tak;</li> <li>3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: tak;</li> <li>4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: tak;</li> <li>5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: tak.</li> </ol> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IA;</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania):</b> the Group's Specialised Register of Controlled Trials, Medline (b/d)</p> <p><b>Liczba publikacji włączonych:</b> 14;</p> <p><b>Sponsor:</b> jednostka badawczo – rozwojowa <i>Yorkshire Regional Health Authority</i>.</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
<p>Określenie skuteczności gonadotropin ekstrahowanych z moczu w ramach indukcji owulacji u chorych z PCOS, które próbują zająć w ciąży. Ocena skuteczności różnych preparatów gonadotropin, ocena skuteczności leczenia gonadotropinami w skojarzeniu z GnRH oraz różnych metod podawania gonadotropin.</p>				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p><b>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badania RCT, w których stosowano gonadotropiny ekstrahowane z moczu w celu indukcji owulacji u chorych z pierwotnymi lub wtórnymi zaburzeniami płodności związanymi z PCOS.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>				
BADANIE	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
<i>Bachus 1990</i>	HMG	GnRH + HMG	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	28
<i>Buckler 1993</i>	GnRH + FSH (protokół <i>step-up</i> )	GnRH + FSH (protokół tradycyjny)	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	10
<i>Fleming 1988</i>	HMG	GnRH + HMG	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	78
<i>Gadir 1990</i>	HMG	FSH	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	59
<i>Homburg 1990</i>	HMG	FSH	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	46
	HMG + GnRH	FSH + GnRH		
<i>Hompes 1986</i>	HMG	GnRH + HMG	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	6

<b>Nugent 2000 [79]</b>				
<i>Jacobs 1987</i>	HMG + GnRH	FSH + GnRH	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	13
<i>Larsen 1990</i>	HMG	FSH	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	12
<i>McFaul 1989</i>	FSH (codziennie)	FSH (co drugi dzień)	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	12
<i>McFaul 1990</i>	HMG	FSH	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	49
	FSH (codziennie)	FSH (co drugi dzień)		
	FSH s.c. <sup>26</sup>	FSH i.m. <sup>27</sup>		
<i>Quartero 1989</i>	FSH s.c.	FSH i.m.	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	12
<i>Rossmannith 1987</i>	HMG s.c.	HMG i.m.	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	10
<i>Sagle 1991</i>	HMG	FSH	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	30
<i>Seibel 1985</i>	HMG	FSH	Chore z PCOS, opornym na leczenie CC	23
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ współczynnik ciąży;</li> <li>⊕ współczynnik owulacji;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>				

<sup>26</sup> ang. *subcutaneous* – podskórnice

<sup>27</sup> ang. *intramuscular* – domięśniowo

## 12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

**Platteau 2006 (wraz z retrospektywną analizą podgrupy chorych – publikacja Arce 2011) [80, 82]**

### METODYKA

**Badanie randomizowane, otwarte (jednak z zaślepieniem osób oceniających wyniki, ang. *assessor-blind*), wieloośrodkowe, międzynarodowe (w publikacji Arce 2011 retrospektywnie poddano ocenie chore, uczestniczące w badaniu Platteau 2006, u których wystąpiła owulacja w odpowiedzi na leczenie)**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja blokowa 1:1 w czasie rozpoczęcia stymulacji; wielkość bloku nie była ujawniona. Lista randomizacyjna została wygenerowana komputerowo przez niezależnego statystyka i kod randomizacji został ukryty

**Zaślepienie:** otwarte (jednak z zaślepieniem osób oceniających wyniki, ang. *assessor-blind*)

**Opis metody zaślepienia:** badacze i pracownicy firmy sponsorującej badanie nie wiedzieli, do której grupy przydzielono chore

**Opis utraty chorych z badania:** nie utracono chorych; podano jednak informację, że 11% chorych z grupy badanej i 8,6% chorych z grupy kontrolnej nie uczestniczyło w wizycie monitorującej owulację z następujących powodów:

- ⊗ nieadekwatna odpowiedź (3,7% chorych z grupy badanej);
- ⊗ nadmierna odpowiedź (2,2% chorych z grupy badanej i 7,5% chorych z grupy kontrolnej);
- ⊗ spontaniczna owulacja (2,2% chorych z grupy badanej);
- ⊗ zdarzenia niepożądane (2,2% chorych z grupy badanej);
- ⊗ przyczyny osobiste (1,1% chorych z grupy badanej);
- ⊗ nieprzestrzeganie protokołu (1,1% chorych z grupy kontrolnej).

**Skala Jadad:** 3/5

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analizie poddano wszystkie zrandomizowane chore (wyniki dla współczynnika owulacji przedstawiono dla populacji ITT i PP, natomiast dla pozostałych punktów końcowych dla populacji ITT)

**Klasyfikacja AOTM:** II A

**Sponsor:** Ferring Pharmaceuticals

**Liczba ośrodków:** 29 (8 w Belgii, 9 w Danii, 5 w Szwecji i 7 w Wielkiej Brytanii)

**Okres obserwacji:** chore były leczone przez 1 cykl owulacyjny; mediana czasu leczenia w czasie tego cyklu wynosiła 13 dni w grupie przyjmującej HP-HMG i 11 dni w grupie otrzymującej rFSH $\alpha$ ; ciężce obserwowano do momentu ich rozwiązania

**Analiza statystyczna:** dla *non – inferiority*: 20% redukcja współczynnika owulacji;  $p < 0,05$

**Podejście do testowania hipotezy:** *non – inferiority* (współczynnik owulacji), *superiority* (pozostałe punkty końcowe)

### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ kobiety z przewlekłym brakiem owulacji (grupa II zaburzeń owulacji wg WHO; brak lub nieregularne miesiączki, lub cykle nieowulacyjne, zdiagnozowane na podstawie stężenia progesteronu u kobiet, u których cykl trwa 21 – 35 dni);
- ⊗ kobiety w dobrym stanie zdrowia fizycznego i psychicznego, w wieku 18 – 39 lat, u których nie wystąpiła owulacja podczas leczenia cytrynianem klomifenu w dawce co najmniej 100 mg/dobę przez minimum 5 dni lub które nie zaszły w ciążę po 3 cyklach terapii cytrynianem klomifenu;
- ⊗ niepłodność trwająca co najmniej rok przed randomizacją;
- ⊗ BMI 19 – 35 kg/m<sup>2</sup> w czasie randomizacji;
- ⊗ udokumentowana drożność jajowodów (na podstawie co najmniej jednego badania) w czasie 3 lat przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ prawidłowa budowa miednicy potwierdzona USG transwaginalnym (z uwzględnieniem macicy, jajowodów oraz jajników) w czasie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ stężenie FSH w czasie wczesnej fazy pęcherzykowej 1 – 12 j.m./l, dodatkowo stężenie prolaktyny i całkowitego testosteronu niesugerujące hiperprolaktynemii czy nowotworów wydzielających androgeny;

**Platteau 2006 (wraz z retrospektywną analizą podgrupy chorych – publikacja Arce 2011) [80, 82]**

- ⊗ nasienie partnera wykazujące odpowiednie parametry do wykonania IUI lub nasienie od dawcy.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ co najmniej 12 nieskutecznych cykli indukujących owulację w wywiadzie;
- ⊗ torbiele jajników o średnicy co najmniej 15 mm utrzymujące się dłużej niż 1 cykl lub torbiel endometrialna w badaniu USG;
- ⊗ istotna uogólniona choroba, zaburzenia endokrynologiczne lub metaboliczne (przysadka mózgowa, tarczyca, nadnercza, trzustka, wątroba lub nerki);
- ⊗ stosowanie niezarejestrowanego w protokole leku w czasie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu i jednocześnie stosowanie leku, który może zakłócać ocenę interwencji badanej (inna niż badana terapia hormonalna, z wyjątkiem leków na tarczycę, przeciwpsychotycznych, przeciwłękowych, nasennych, uspokajających czy potrzeby ciągłego korzystania z inhibitorów prostaglandyn);
- ⊗ przyjmowanie cytrynianu klomifenu, metforminy, gonadotropin lub analogów GnRH w czasie 1 miesiąca przed randomizacją;
- ⊗ ciąża, laktacja lub przeciwwskazania do zajścia w ciążę;
- ⊗ nadużywanie alkoholu lub narkotyków (w trakcie selekcji chorych lub w ciągu poprzednich 12 miesięcy);
- ⊗ chemioterapia (wyjątek: chemioterapia w ciąży) lub radioterapia w wywiadzie;
- ⊗ niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych;
- ⊗ nowotwory jajników, piersi, nadnerczy, przysadki lub podwzgórza;
- ⊗ wady rozwojowe narządów rodnych uniemożliwiające zajście w ciążę;
- ⊗ nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanych leków.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (HP-HMG)	Grupa kontrolna (rFSHα)
Liczba chorych	91*	93*
Wiek, średnia (SD) [lata]	29,00 (4,20)	29,20 (3,80)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	73,00 (16,00)	68,90 (12,50)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	26,50 (5,20)	25,00 (4,20)
BMI, n (%)	< 25 [kg/m <sup>2</sup> ]	42 (46,2)
	30 > x ≥ 25 [kg/m <sup>2</sup> ]	19 (20,9)
	≥ 30 [kg/m <sup>2</sup> ]	30 (33,0)
Niepłodność pierwotna, n (%)	52 (57,1)	60 (64,5)
Czas trwania niepłodności, średnia (SD) [lata]	2,9 (1,8)	3,0 (2,1)
Wcześniejsze cykle indukujące owulację, średnia (SD)	Ogółem	4,6 (2,5)
	CC	3,9 (2,5)
		4,1 (2,5)

<b>Platteau 2006 (wraz z retrospektywną analizą podgrupy chorych – publikacja Arce 2011) [80, 82]</b>			
Brak odpowiedzi na leczenie CC, n (%)	Brak owulacji**	49 (53,8)	35 (37,6)
	Brak ciąży***	42 (46,2)	58 (62,4)
Status menstruacji, n (%)	Brak miesiączki	19 (20,9)	19 (20,4)
	Nieregularne miesiączki	48 (52,7)	48 (51,6)
	Cykle nieowulacyjne (21 – 35 dni)	24 (26,4)	26 (28,0)
Objętość jajników, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]		8,5 (4,4)	8,2 (4,2)
Pęcherzyki antralne > 2 mm, średnia (SD)		25,1 (18,0)	23,0 (15,3)
LH, średnia (SD) [j.m./l]		7,2 (4,8)	7,7 (4,3)
Chore z LH > 10 j.m./l, n (%) <sup>^</sup>		b/d (21,1)	b/d (22,6)
FSH, średnia (SD) [j.m./l]		4,9 (1,4)	5,4 (2,5)
Współczynnik LH/FSH, średnia (SD)		1,6 (1,2)	1,6 (1,1)
Prolaktyna, średnia (SD) [µg/l]		13,0 (13,0)	11,0 (6,0)
Androstendion, średnia (SD) [nmol/l]		8,06 (4,78)	7,12 (3,34)
Testosteron całkowity, średnia (SD) [nmol/l]		1,8 (0,7)	1,7 (0,6)
Globulina wiążąca hormony płciowe, średnia (SD) [nmol/l]		54,0 (37,0)	62,0 (43,0)
Wskaźnik wolnego androgenu, średnia (SD)		5,55 (5,58)	4,36 (3,66)
Estradiol, średnia (SD) [pmol/l]		162,0 (96,0)	164,0 (82,0)
Glukoza, średnia (SD) [mmol/l]	Na czczo	5,2 (0,6)	5,1 (0,6)
	Nie na czczo	5,2 (0,8)	5,1 (0,8)
Insulina, średnia (SD) [pmol/l]	Na czczo	100,6 (74,8)	79,0 (104,8)
	Nie na czczo	131,4 (134,4)	113,1 (87,6)
<b>INTERWENCJA</b>			
Leczenie stymulujące rozpoczęto 2. – 5. dnia po spontanicznym lub wywołanym krwawieniem menstruacyjnym. <b>Interwencja badana:</b> HP-HMG (menotropina) w dawce 75 j.m./dobę przez 7 dni. Następnie dawkę ustalano w			



**Platteau 2006 (wraz z retrospektywną analizą podgrupy chorych – publikacja Arce 2011) [80, 82]**

zależności od indywidualnej odpowiedzi chorej – w przypadku wystąpienia 1 pęcherzyka o średnicy co najmniej 10 mm dalej stosowano dawkę 75 j.m./dobę, natomiast w przypadku braku wspomnianego pęcherzyka dawkę zwiększano o 37,5 j.m. Korekcja zmiany dawki możliwa była co 7 dni, zgodnie z przedstawionym schematem. Maksymalna dawka dobową nie przekraczała 225 j.m./dobę, a czas leczenia 6 tygodni. Stymulację stosowano do momentu wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów upoważniających do podania HCG: jeden pęcherzyk o średnicy co najmniej 17 mm lub 2 – 3 pęcherzyki o średnicy co najmniej 15 mm. Następnie podawano jednorazowo HCG (dożylnie lub domięśniowo) w dawce 5 000 j.m., aby wywołać owulację oraz zalecano odbycie stosunku płciowego lub przeprowadzono IUI.

**Interwencja kontrolna:** rFSH $\alpha$  (rekombinowana folitropina alfa), a następnie HCG – schemat podawania i dawkowania analogicznie do interwencji badanej.

**PUNKTY KOŃCOWE**

- ⊗ współczynnik owulacji;
- ⊗ współczynnik ciąży;
- ⊗ parametry kliniczne związane z indukcją owulacji;
- ⊗ ocena noworodka;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Wszystkie powyższe punkty końcowe zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

\*jedna chora, która została przydzielona do przyjmowania rFSH $\alpha$ , otrzymywała HP-HMG

\*\*CC co najmniej 100 mg/dobę przez minimum 5 dni

\*\*\*po 3 cyklach

^w badaniu podano jedynie odsetki, których nie można przeliczyć na liczbę chorych z powodu niezgodności

Carone 2012 [81]		
METODYKA		
<p><b>Badanie randomizowane, jednośrodkowe, otwarte</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja blokowa (1:1), lista wygenerowana komputerowo</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> nie utracono chorych</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, analizie poddano wszystkie zrandomizowane chore</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> II A</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Włochy)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> chore były leczone przez 1 cykl owulacyjny; średnia liczba dni leczenia w czasie tego cyklu wynosiła 13,76 (SE<sup>28</sup>=1,30) w grupie przyjmującej HP-HMG i 13,88 (SE=2,02) w grupie otrzymującej rFSHα+rLHα</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> p &lt; 0,05</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kobiety z HH diagnozowanym na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• negatywnego wyniku testu prowokacyjnego progesteronem w fazie lutealnej (ang. <i>luteal phase progesteron challenge test</i>);</li> <li>• stężenia LH w osoczu niższego niż 1,2 j.m./l;</li> <li>• stężenia FSH w osoczu niższego niż 5 j.m./l;</li> </ul> </li> <li>⊗ linijne echo środkowe podczas USG transwaginalnego;</li> <li>⊗ brak nowotworu jajników lub cysty;</li> <li>⊗ maksymalnie 13 pęcherzyków (o średniej długości średnicy maksymalnie 10 mm) na największym przekroju każdego jajnika;</li> <li>⊗ wskaźnik gęstości kości między 18,4 i 31,4;</li> <li>⊗ brak choroby uogólnionej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (HP-HMG)	Grupa kontrolna (rFSHα+rLHα)
Liczba chorych	18	17
Wiek, średnia (SE) [lata]	30,22 (3,64)	30,58 (3,77)
BMI, średnia (SE) [kg/m <sup>2</sup> ]	25,42 (3,35)	23,48 (3,61)
Wynik testu prowokacyjnego progesteronem w fazie lutealnej, średnia (SE) [nmol/l]	0,48 (0,16)	0,41 (0,19)

<sup>28</sup> ang. *standard error* – błąd standardowy

<b>Carone 2012 [81]</b>		
Niepłodność pierwotna, n (%)	16 (88,9)	15 (88,2)
FSH, średnia (SE) [j.m./l]	1,44 (0,72)	1,67 (1,50)
LH, średnia (SE) [j.m./l]	0,66 (0,26)	0,55 (0,27)
Estradiol, średnia (SE) [pmol/l]	15,00 (4,52)	15,58 (5,64)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> HP-HMG (menotropina) w dawce 150 j.m./dobę: 150 j.m. FSH i 150 j.m. LH przez maksymalnie 16 dni, następnie dzień po odstawieniu HP-HMG, kiedy główny pęcherzyk osiągnął średnicę o średniej wielkości co najmniej 17 mm, jednorazowo HCG w dawce 10 000 j.m.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> rFSH<math>\alpha</math> (rekombinowana folitropina alfa) w dawce 150 j.m./dobę i rLH<math>\alpha</math> (rekombinowana lutropina alfa) w dawce 75 j.m./dobę przez maksymalnie 16 dni, następnie dzień po odstawieniu rFSH<math>\alpha</math>+rLH<math>\alpha</math>, kiedy główny pęcherzyk osiągnął średnicę o średniej wielkości co najmniej 17 mm, jednorazowo HCG w dawce 10 000 j.m.</p> <p>Zgodnie z protokołem badania, chore były leczone najpierw jednym cyklem opisanej powyżej terapii. Jeżeli wyraziły zgodę i nie zaszły w ciążę podczas pierwszego cyklu, otrzymywały kolejny cykl (lub dwa) opisanej powyżej terapii. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla pierwszego cyklu leczenia, ponieważ według ChPL Menopur® kolejny cykl leczenia należy rozpocząć od dawki początkowej większej niż zastosowana w poprzednim cyklu. W związku z powyższym za najbardziej wiarygodne w niniejszej analizie uznano wyniki uzyskane jedynie po pierwszym cyklu leczenia.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ współczynnik owulacji, w tym współczynnik owulacji, które zakończyły się ciążą;</li> <li>⊗ współczynnik ciąży;</li> <li>⊗ parametry kliniczne związane z indukcją owulacji.</li> <li>⊗ ocena noworodka;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Wszystkie powyższe punkty końcowe zostały uwzględnione w niniejszej analizie, należy jednak nadmienić, że uwzględniono jedynie dane uzyskane po 1. cyklu leczenia.</p>		

## 12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 25.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Balen 2006</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Wtórna analiza 2 badań pierwotnych
<i>Carson 1998</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Inslar 1990</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Loutradis 2007</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Schenker 1981</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Willis 2011</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Zafeiriou 2000</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 26.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abdul-Karim 1990 [90]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne; chore z PCOS otrzymywały tylko CC lub CC, a następnie HMG; celem badania była ocena wpływu kontroli owulacji za pomocą USG na współczynnik ciąży
<i>Aboulghar 1998 [91]</i>	Niewłaściwa populacja	Chore z PCOS, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC
<i>Ahinko-Hakamaa 2007 [92]</i>	Niewłaściwa metodyka	Chore przyjmowały HMG, CC lub CC w skojarzeniu z HMG (brak wyodrębnionych wyników dla poszczególnych interwencji); celem badania była identyfikacja czynników osobniczych wpływających na efektywną IUI
<i>Amer 2013 [93]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające zależność jakości odpowiedzi na leczenie od AMH
<i>Balash 2003 [94]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT; chore z PCOS, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC, ocena farmakokinetyki i stężenia hormonów
<i>Balen 1994 [95]</i>	Niewłaściwa metodyka	Chore z PCOS lub HH stosowały różne interwencje (brak wyodrębnionych wyników dla poszczególnych interwencji)
<i>Ben-Rafael 1981 [96]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie z grupą kontrolną, w którym obydwie grupy przyjmowały HMG; celem badania było porównanie skuteczności HMG w różnych populacjach
<i>Bider 1998 [97]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie z grupą kontrolną, w którym obydwie grupy przyjmowały HMG; celem badania było porównanie skuteczności HMG w różnych populacjach
<i>Blumenfeld 1994 [98]</i>	Niewłaściwa populacja	Chore z PCOS, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC
<i>Bordt 1986 [99]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Canales 1973 [100]</i>	Niewłaściwa populacja	Kobiety z brakiem owulacji, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC; porównanie HMG względem laparoskopowej operacji jajników oraz CC
<i>Check 1993 [101]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Check 1992a [102]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Check 1992b [103]</i>	Niewłaściwy komparator	Chore otrzymywały HMG lub CC
<i>Chong 1986 [104]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Claman 1986 [105]</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie porównujące skuteczność urofolitropiny względem urofolitropiny w skojarzeniu z HCG
<i>Crosignani 1975 [106]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Danesi 1994 [107]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z grupą kontrolną (kobiety z hipogonadyzmem vs kobiety zdrowe)
<i>Donderwinkel 1993 [108]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z grupą kontrolną (kobiety z PCOS vs kobiety zdrowe)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ellenbogen 1997</i> [109]	Niewłaściwa populacja	Chore z PCOS, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC
<i>Empeaire 1991</i> [110]	Niewłaściwa populacja	Populacja mieszana (brak oddzielnych wyników dla chorych z HH lub chorych z brakiem owulacji, u których wcześniej stosowano CC)
<i>Ergur 1998</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Język turecki
<i>Farhi 1993</i> [112]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, chore przyjmowały HMG, HMG w skojarzeniu z GnRH lub urofolitropinę (dawkowanie niezgodne z ChPL Menopur®)
<i>Farhi 1997a</i> [113]	Niewłaściwa populacja	Chore z PCOS, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC
<i>Farhi 1997b</i> [114]	Niewłaściwa populacja	Chore z brakiem owulacji lub niepłodnością idiopatyczną, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC, badanie jednoramienne
<i>Farine 1982</i> [115]	Niewłaściwa populacja	Chore z normo- lub hiperprolaktynemią, wszystkie przyjmowały HMG, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC
<i>Fluker 1994</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Fulghesu 1992</i> [117]	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczące porównania HMG+GnRH vs FSH+GnRH
<i>Gadir 1990</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawione w sposób trudny do interpretacji – niejednoznaczny cel badania, najprawdopodobniej celem było porównanie skuteczności elektrokauteryzacji jajników względem HMG i urofolitropiny; analizowanie skuteczności HMG w porównaniu z urofolitropiną mogłoby być obarczone błędem
<i>Gregoriou 1998</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Groot 1973</i> [120]	Niewłaściwa populacja	Populacja mieszana (chore z hipogonadyzmem lub normogonadotropowe – wyniki przedstawione łącznie); dawkowanie HMG niezgodne z ChPL Menopur®
<i>Hamilton-Fairley 1992</i> [121]	Niewłaściwa interwencja	Badanie z grupą kontrolną; analiza wpływu otyłości na częstość poronień (wszystkie chore przyjmowały HMG lub FSH – brak oddzielnych wyników dla poszczególnych interwencji)
<i>Herman 1993</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Hirvonen 1977</i> [123]	Niewłaściwa interwencja	HMG w skojarzeniu z substytutami progesteronu lub estrogennów
<i>Hoffman 1985</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie HMG niezgodne z ChPL Menopur®
<i>Homburg 1990</i> [125]	Niewłaściwa populacja	Stymulacja owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego ( <i>in-vitro</i> )
<i>Homburg 1996</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Kim 1981</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Larsen 1990 [128]	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie HMG niezgodne z ChPL Menopur®
Loh 2002 [129]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
Mallya 1993 [130]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
Marci 1991 [131]	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczące porównania GnRH vs HMG+ART (IUI lub IVF)
Mauvais-Jarvis 1967 [132]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
McClure 1993 [133]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
McFaul 1989 [134]	Niewłaściwa metodyka	Brak oddzielnych wyników dla poszczególnych interwencji (HMG vs FSH)
McFaul 1990 [135]	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie HMG niezgodne z ChPL Menopur®
Merviel 2010 [136]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne; celem badania było określenie czynników wpływających na efektywne IUI
Nakamura 1990 [137]	Niewłaściwa populacja	Chore z PCOS, tylko 1 chora po wcześniejszym leczeniu CC
Nandanwar 1999 [138]	Niewłaściwa interwencja	CC vs związek aktywny aloesu w skojarzeniu z <i>Leptadenia reticulata</i> przyjmowane po niepowodzeniu poprzednich terapii
Nappi 1987 [139]	Niewłaściwa metodyka	Ocena wpływu naloksonu na stężenie LH podczas leczenia gonadotropinami; brak oddzielnych wyników dla poszczególnych interwencji (HMG vs urolitropina)
Navot 1991 [140]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
Navot 1987 [141]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
Navot 1988 [142]	Niewłaściwa metodyka	Dla wybranej populacji chorych z OHSS przeprowadzono badanie – kliniczno kontrolne (kontrolę stanowiły chore bez hiperstymulacji); HMG w skojarzeniu lub bez innych terapii (wyjątek: 2 osoby w grupie badanej przyjmowały tylko FSH)
Olson 1983 [143]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
Pellicano 1997 [144]	Niewłaściwa interwencja	Porównanie urolitropiny podawanej konwencjonalnie i w zindywidualizowanym schemacie zależnym np. od BMI
Radwanska 1980 [145]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
Rossmannith 1987 [146]	Niewłaściwy komparator	Porównanie HMG podawanego domięśniowo i podskórnie
Sagle 1991 [147]	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT; analiza kilku cykli leczenia, dawkowanie w kolejnych cyklach niezgodne z ChPL Menopur® (brak oddzielnych wyników dla pierwszego cyklu)
Sallam 2000 [148]	Niewłaściwa metodyka	Wszystkie chore otrzymywały HMG; porównanie skuteczności leku w różnych populacjach

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Samberg 1983</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Schoot 1992</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	3 kohorty (2 kohorty z chorymi z PCOS, które otrzymywały HMG w różnych dawkach i zdrowa grupa kontrolna)
<i>Schoot 1995</i> [151]	Niewłaściwy komparator	HMG+GnRH vs urofolitropina+GnRH; do badania włączano wyłącznie chore z PCOS z nadmierną masą ciała
<i>Seibel 1985</i> [152]	Niewłaściwa metodyka	HMG+HCG vs urofolitropina bez HCG
<i>Shoham 1994</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Opis dwóch przypadków z HH
<i>Shoham 1991</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	Badanie <i>cross – over</i> z udziałem 9 chorych
<i>Tadokoro 1997</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	Analiza skuteczności gonadotropin w przypadku różnego rodzaju niepłodności; brak oddzielnych wyników dla poszczególnych interwencji (HMG vs urofolitropina)
<i>Tanaka 1982</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Seria przypadków
<i>Tanbo 1990</i> [157]	Niewłaściwa populacja	Stymulacja owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego ( <i>in-vitro</i> )
<i>Tang 1984</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Thompson 1972</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Tredway 1974</i> [160]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Tulandi 1984</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Ocena skuteczności HMG u chorych, u których wystąpiło lub nie wystąpiło krwawienie z odstawienia progesteronu
<i>Tyler 1968</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne i opis 3 przypadków
<i>Ugwu 2013</i> [163]	Niewłaściwa populacja	Chore z PCOS, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC
<i>van der Meer 1993</i> [164]	Niewłaściwa populacja	Chore z brakiem lub zaburzeniami miesiączkowania, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC
<i>van Santbrink 1995</i> [165]	Niewłaściwy komparator	Gonadotropiny (93% kobiet otrzymywało HMG, 7% FSH) w monoterapii vs gonadotropiny w skojarzeniu z GnRH. Brak danych porównujących HMG względem wskazanych potencjalnych komparatorów



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Venturoli 1987 [166]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane porównujące HMG ± GnRH względem urofolitropiny, przeprowadzone wśród populacji kobiet z brakiem owulacji, u których nie wystąpiła pozytywna reakcja na leczenie CC; badanie to zostało przeprowadzone wśród kobiet z PCOS; do analizy klinicznej dla tej populacji włączono badanie RCT porównujące HMG z innym wskazanym potencjalnym komparatorem (badanie <i>Platteau 2006</i> ); analitycy uznali, iż porównanie opiniowanej technologii medycznej z jednym ze wskazanych potencjalnych komparatorów jest wyczerpujące (dane pochodzą z badania RCT) i nie jest konieczne rozszerzenie analizy o porównanie z kolejnym komparatorem, zwłaszcza w sytuacji, gdy dane pochodzą z badania niższej jakości (badanie nierandomizowane); uwzględniając ponadto fakt, iż zagraniczne wytyczne wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo gonadotropin nie różni się znacząco, zdecydowano o wykluczeniu niniejszego badania z analizy; postępowanie to jest zgodne z treścią <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> [35] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy <i>Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [42], które wskazują, że w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną; jednocześnie analiza nadal pozostaje wartościowym porównaniem z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, zgodnie z wytycznymi AOTM
Washio 1972a [167]	Niewłaściwy komparator	Badanie porównujące HMG+HCG vs HMG vs HCG
Washio 1972b [168]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
Xi 2012 [169]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, chore z PCOS, brak danych nt. wcześniejszego leczenia CC
Ylostalo 1988 [170]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne

Źródło: opracowanie własne

## 12.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 27.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 28.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 29.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 30.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 13. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku niepłodności .....	26
Tabela 2. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania i/lub finansowania leków w terapii niepłodności .....	37
Tabela 3. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania terapii stosowanych w leczeniu niepłodności .....	45
Tabela 4. Szczegóły dotyczące finansowania folitropiny alfa, folitropiny beta oraz urofolitropiny ze środków publicznych w Polsce w analizowanych wskazaniach .....	65
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	79
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Carone 2012</i> , <i>Platteau 2006</i> i retrospektywnej analizy tego badania (publikacja <i>Arce 2011</i> ) .....	85
Tabela 7. Współczynnik owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania <i>Platteau 2006</i> .....	91
Tabela 8. Współczynnik klinicznie potwierdzonych ciąży w 7. lub 12. tygodniu po podaniu HCG na podstawie badania <i>Platteau 2006</i> .....	92
Tabela 9. Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania <i>Platteau 2006</i> i retrospektywnej analizy tego badania (publikacja <i>Arce 2011</i> ) .....	93
Tabela 10. Parametry kliniczne związane z indukcją owulacji w czasie 1 cyklu (pod koniec stymulacji) na podstawie badania <i>Platteau 2006</i> .....	94
Tabela 11. Ocena noworodka w momencie urodzenia na podstawie badania <i>Platteau 2006</i> .....	95
Tabela 12. Ocena noworodka w momencie urodzenia na podstawie badania <i>Platteau 2006</i> .....	95

---

Tabela 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 1 cyklu lub w późniejszej ocenie na podstawie badania <i>Platteau 2006</i> .....	98
Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, najczęstszych i występujących w miejscu podania w czasie 1 cyklu na podstawie badania <i>Platteau 2006</i> .....	99
Tabela 15. Współczynnik owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania <i>Carone 2012</i> ...	102
Tabela 16. Współczynnik owulacji, które zakończyły się ciążą po 1 cyklu leczenia na podstawie badania <i>Carone 2012</i> .....	103
Tabela 17. Współczynnik ciąż po 1 cyklu na podstawie badania <i>Carone 2012</i> .....	104
Tabela 18. Ocena parametrów klinicznych związanych z indukcją owulacji w czasie 1 cyklu na podstawie badania <i>Carone 2012</i> .....	104
Tabela 19. Częstość zastosowania HCG w czasie 1 cyklu na podstawie badania <i>Carone 2012</i> .....	105
Tabela 20. Ocena noworodka w momencie urodzenia na podstawie badania <i>Carone 2012</i> .....	106
Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 1 cyklu lub w późniejszej ocenie na podstawie badania <i>Carone 2012</i> .....	108
Tabela 22. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	127
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	129
Tabela 24. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	130
Tabela 25. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	139
Tabela 26. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	140
Tabela 27. Kryteria Cook.....	145

---

---

Tabela 28. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	145
Tabela 29. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	146
Tabela 30. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	147

---

---

## 14. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....71
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....77
-



## 15. Bibliografia

1. Aboulghar M.A., Mansour R.T., *Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures*, Human Reproduction Update 2003; Vol.9, No.3 pp. 275 – 289
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
3. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, *Ovulation induction drug therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome*, [http://www.ihe.ca/documents/OI\\_final\\_web.pdf](http://www.ihe.ca/documents/OI_final_web.pdf) (data dostępu: 14.10.2014 r.)
4. Analiza weryfikacyjna; Wniosek o objęcie refundacją leku Gonal-f<sup>®</sup> (folitropina alfa) 75 IU i 900 IU 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; maj 2014; [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/041/AWA/041\\_AWA\\_OT\\_4350\\_5\\_2014\\_Gonal\\_F\\_75\\_900\\_stymulacja\\_owulacji\\_2014.05.09.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/041/AWA/041_AWA_OT_4350_5_2014_Gonal_F_75_900_stymulacja_owulacji_2014.05.09.pdf) (data dostępu 27.11.2014 r.)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon<sup>®</sup>; [http://leki.urpl.gov.pl/files/16\\_Fostimon.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Fostimon.pdf) (data dostępu 27.11.2014 r.)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-f<sup>®</sup>; [http://www.merck.pl/country.pl/pl/images/Gonal-f%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego\\_tcm686\\_107819.pdf?Version=](http://www.merck.pl/country.pl/pl/images/Gonal-f%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego_tcm686_107819.pdf?Version=) (data dostępu 27.11.2014 r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Luveris<sup>®</sup>; [http://www.merck.pl/country.pl/pl/images/Luveris%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego\\_tcm686\\_107820.pdf?Version=](http://www.merck.pl/country.pl/pl/images/Luveris%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego_tcm686_107820.pdf?Version=) (data dostępu 27.11.2014 r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Menopur<sup>®</sup>; [http://ferring.pl/ulotki/menopur\\_1200\\_2.pdf](http://ferring.pl/ulotki/menopur_1200_2.pdf) (data dostępu 27.11.2014 r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Puregon<sup>®</sup>; <http://www.leki-informacje.pl/lek/epar/1034,puregon.html> (data dostępu 27.11.2014 r.)
10. Cohen S., *Przegląd kliniczny: Niepłodność*, [http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/fragmenty\\_tekstu/229380100.pdf](http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/fragmenty_tekstu/229380100.pdf) (data dostępu: 15.10.2014 r.)

11. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
12. Dębski R., Pisarski T., Rzempoluch, J. i in., *Stanowisko polskiego towarzystwa ginekologicznego dotyczące technik wspomaganego rozrodu w leczeniu niepłodności*, <http://www.stomik.com/pliki/rekomendacjawspomaganierozrodu.pdf> (data dostępu: 15.10.2014 r.)
13. Drosdzol A., Skrzypulec V., Bakon I., Buchacz P., *Standard postępowania diagnostycznego w niepłodności*, *Ann. Acad. Med. Siles* 2006; 60, 5, 433 – 437
14. Ehrmann D.A., *Medical Progress: Polycystic Ovary Syndrome*, *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36
15. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/PL/index.html> (data dostępu: 17.10.2014 r.)
16. Farmaceutyczna Baza Danych Bazyl
17. Fraietta R., Zylberstejn D.S., Esteves S.C., *Hypogonadotropic hypogonadism revisited*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23503957> (data dostępu: 16.10.2014 r.)
18. Gajewski P. (red.) Szczeklik A., Musiał J., Sznajd. J. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
19. Goel A., Weerakkody Y., *Endometrial thickness*, <http://radiopaedia.org/articles/endometrial-thickness> (data dostępu: 16.10.2014 r.)
20. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
21. Guzick D.S., *Polycystic Ovary Syndrome*, *Obstetricians and gynecology* 2004; Jan; 103 (1): 181 – 193
22. 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](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 17.10.2014 r.)
23. Ingamells S., Cameron I.T., *Disorders of ovulation*, *Women's Health Medicine* 2006; 3 (3): 109 – 112
24. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12

- 
25. Kłos M., *Opóźnione dojrzewanie płciowe*, [http://www.interna.com.pl/opoznione\\_dojrzewanie\\_plciowe.htm](http://www.interna.com.pl/opoznione_dojrzewanie_plciowe.htm) (data dostępu: 15.10.2014 r.)
  26. Krawczyński M., *Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka*, <http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272> (data dostępu: 16.10.2014 r.)
  27. Kruszyńska A., Słowińska-Szrednicka J. *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu zespołu policystycznych jajników*, *Postępy Nauk Medycznych* 3/2008, str. 148-153
  28. Kuczyński W., Kurzawa R., Oszukowski P. i in., *Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności*, <http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf> (data dostępu: 15.10.2014 r.)
  29. Kurzawa R., Kaniewska D., Bączkowski T., *Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny*, *Przewodnik lekarza* 2010; 2: 149 – 152
  30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.
  31. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
  32. Pergoveris®: EPAR – Scientific Discussion, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000714/WC500039986.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000714/WC500039986.pdf) (data dostępu: 16.10.2014 r.)
  33. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 16.10.2014 r.)
  34. *Rekomendacja Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu w sprawie leczenia niepłodności metodami rozrodu wspomaganego (wersja przeznaczona do konsultacji)*, <http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje-SPiN-i-PTMR-nt-niep%C5%82odno%C5%9Bci.pdf> (data dostępu: 16.10.2014 r.)
  35. 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,*  
<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (data dostępu 10.09.2014 r.)

36. Seli E. (red. wydania I polskiego), *Ginekologia w praktyce klinicznej: Niepłodność, Rozdział 6. Rozpoznawanie i postępowanie w niepłodności spowodowanej brakiem jajczkowania*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013, wyd 1
37. Skalba P., Guz M., *Hypogonadotropic hypogonadism in women*, Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology, Tom/Volume 62; Numer/Number 6/2011
38. Strona internetowa EMA
39. Strona internetowa Evaluate, <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=225392> (data dostępu: 16.10.2014 r.)
40. Strona internetowa pharmindex.pl
41. Ulotka produktu leczniczego Menopur<sup>®</sup>
42. *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
43. World Health Organization, *Infertility definitions and terminology*, <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/> (data dostępu: 14.10.2014 r.)
44. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

#### **Wytyczne i rekomendacje:**

##### **Zagraniczne wytyczne**

45. Academy of Medicine Singapore, Ministry of Health, *Assessment and Management of Infertility at Primary Healthcare Level*, [http://www.moh.gov.sg/content/dam/moh\\_web/HPP/Doctors/cpg\\_medical/current/2013/Infertility/Infertility\\_Booklet2013%28HiRes%29.pdf](http://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/2013/Infertility/Infertility_Booklet2013%28HiRes%29.pdf) (data dostępu: 16.10.2014 r.)
46. European Society for Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine, *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*, Fertility and Sterility 2008; March Vol. 89, No. 3

- 
47. European Society for Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine, *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*, Human Reproduction 2008; Vol.23, No.3 pp. 462–477
  48. Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists, *HKCOG Cuidelines: Guideline on Induction of Ovulation*, [http://hkcog.obg.cuhk.edu.hk/docs/college\\_guidelines/Guideline\\_on\\_Induction\\_of\\_Ovulation\\_2011.pdf](http://hkcog.obg.cuhk.edu.hk/docs/college_guidelines/Guideline_on_Induction_of_Ovulation_2011.pdf) (data dostępu: 16.10.2014 r.)
  49. National Institute for Health and Care Excellence, *Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/guidance-fertility-pdf> (data dostępu: 16.10.2014 r.)
  50. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, *Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome*, [http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui242CPG1005E\\_000.pdf](http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui242CPG1005E_000.pdf) (data dostępu: 16.10.2014 r.)
-

---

## Zagraniczne rekomendacje

51. Haute Autorité de Santé, *Avis de la Commission, 4 septembre 2013, Pergoveris<sup>®</sup> 150 UI/75 UI, poudre et solvant pour solution injectable*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12914\\_PERGOVERIS\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT12914.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12914_PERGOVERIS_PIS_RI_Avis2_CT12914.pdf) (data dostępu: 25.09.2014 r.)
  52. Haute Autorité de Santé, *Avis de la Commission, 7 avril 2010, Puregon<sup>®</sup>, 50 UI/0,5 ml, 75 UI/0,5 ml, 150 UI/0,5 ml, 300 UI/0,36 ml, 600 UI/0,72 ml, 900 UI/1,08 ml, solution injectable*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/puregon\\_-\\_ct-7455.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/puregon_-_ct-7455.pdf) (data dostępu: 25.09.2014 r.)
  53. Haute Autorité de Santé, *Avis de la Commission, 16 octobre 2013, Fostimonkit<sup>®</sup> 225 UI, 300 UI, poudre et solvant pour solution injectable*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13162\\_FOSTIMONKIT\\_QDINS\\_Avis1\\_CT13362.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13162_FOSTIMONKIT_QDINS_Avis1_CT13362.pdf) (data dostępu: 25.09.2014 r.)
  54. Haute Autorité de Santé, *Avis de la Commission, 18 janvier 2012, Fostimon<sup>®</sup> 75 UI/ml, 150 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/fostimon\\_18012012\\_avis\\_ct11682.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/fostimon_18012012_avis_ct11682.pdf) (data dostępu: 25.09.2014 r.)
  55. Haute Autorité de Santé, *Avis de la Commission, 20 décembre 2006, Puregon PEN<sup>®</sup>, 150, 300, 600 et 900 UI, Stylo injecteur réutilisable conçu pour recevoir des cartouches de l'hormone folliculo-stimulante recomb inante (r-FSH) PUREGON*, <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1014.pdf> (data dostępu: 25.09.2014 r.)
  56. Haute Autorité de Santé, *Avis de la Commission, 23 septembre 2009, Gona-f<sup>®</sup> 75 UI, 450 UI/0,75 ml, 1050 UI/1,75 ml poudre et solvant pour solution injectable, 300 UI/0,5 ml, 450 UI/0,75 ml, 900 UI/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/gonal\\_f\\_-\\_ct-7073.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/gonal_f_-_ct-7073.pdf) (data dostępu: 25.09.2014 r.)
  57. Haute Autorité de Santé, *Avis de la Commission, janvier 2005, Lutrelef<sup>®</sup> 0,8 mg, 3,2 mg lyophilisat et solution pour usage parenteral*, <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031741.pdf> (data dostępu: 24.09.2014 r.)
  58. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 5 mars 2014, Clomid<sup>®</sup> 50 mg comprimé*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13013\\_CLOMID\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT13013.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13013_CLOMID_PIS_RI_Avis2_CT13013.pdf) (data dostępu: 24.09.2014 r.)
-

- 
59. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 10 décembre 2008, Pergotime<sup>®</sup> 50 mg comprimé sécable*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/pergotime\\_-\\_ct\\_5801.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/pergotime_-_ct_5801.pdf) (data dostępu: 24.09.2014 r.)
60. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 16 octobre 2013, Menopur<sup>®</sup> 150 UI, 600 UI poudre et solvant pour solution injectable*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12983\\_MENOPUR\\_QDINS\\_Avis1\\_CT12983.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12983_MENOPUR_QDINS_Avis1_CT12983.pdf) (data dostępu: 24.09.2014 r.)
61. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 18 mars 2009, Ovitrelle<sup>®</sup> 250 µg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/ovitrelle\\_-\\_ct-\\_6286.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/ovitrelle_-_ct-_6286.pdf) (data dostępu: 24.09.2014 r.)
62. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 18 novembre 2009, Lutrelef<sup>®</sup> 3,2 mg poudre et solvant pour solution injectable*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/lutrelef\\_-\\_ct-\\_7133.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/lutrelef_-_ct-_7133.pdf) (data dostępu: 24.09.2014 r.)
63. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 19 décembre 2012, Luveris<sup>®</sup> 75 UI poudre et solvant pour solution injectable*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-11333\\_LUVERIS\\_Avis2\\_CT11333\\_RI\\_PIS.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-11333_LUVERIS_Avis2_CT11333_RI_PIS.pdf) (data dostępu: 24.09.2014 r.)
64. Scottish Medicines Consortium, *Follitropin alfa 150 IU/lutropin alfa 75 IU for solution for injection, Pergoveris<sup>®</sup> No. (444/08): Product Update*, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/follitropinalfa\\_for\\_solution\\_for\\_injection\\_\\_Pergoveris\\_\\_Abbreviated\\_\\_FINAL\\_Feb\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/follitropinalfa_for_solution_for_injection__Pergoveris__Abbreviated__FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf) (data dostępu: 25.09.2014 r.)

### **Polskie wytyczne**

65. Kuczyński W., Kurzawa R., Oszukowski P. i in., *Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności*, <http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf> (data dostępu: 16.10.2014 r.)
66. Kuczyński W., Kurzawa R., Oszukowski P. i in., *Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót*, *Ginekol Pol* 2012; 83, 149-154
67. Wołczyński S., Radwan M. (red.), *Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności*,
-

[http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy\\_w\\_nieplodnosci\\_06\\_05\\_2011.pdf](http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf)  
(data dostępu: 16.10.2014 r.)

### **Polskie rekomendacje**

68. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Puregon<sup>®</sup> (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*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/326/REK/RP\\_9\\_2014\\_Puregon.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/326/REK/RP_9_2014_Puregon.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)
69. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 123/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gonal-f<sup>®</sup> roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza półautomatycznego 900 j.m. (IU)/1,5 ml (66 µg/1,5 ml), 1 wstrzykiwacz+20 igieł oraz Gonal-f<sup>®</sup>, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 j.m. (5,5 µg), 1 fiol. + 1 ampułko-strzykawka, we wskazaniach: brak jajeczkowania (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*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/041/REK/RP\\_123\\_2014\\_gonal-f.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/041/REK/RP_123_2014_gonal-f.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)
70. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 124/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fostimon<sup>®</sup> (urofolitropinum); proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 75 j.m. + 1 ml rozpuszczalnika; we wskazaniach: stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART), brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/060/REK/RP\\_124\\_2014\\_fostimon.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/060/REK/RP_124_2014_fostimon.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)



- 
71. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 141/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gonal-f<sup>®</sup> 300 j.m./0,5 ml (folitropinum alfa) - 22 mcg/0,5ml - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz oraz Gonal-f<sup>®</sup> 450 j.m./0,75 ml (folitropinum alfa) – 33 mcg/0,75 - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; op. 1 wstrzykiwacz; 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 lutenizującym LH, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/067/REK/RP\\_141\\_2014\\_gonal-f.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/067/REK/RP_141_2014_gonal-f.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)*
72. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Puregon<sup>®</sup> (folitropina beta) EAN 5909990339754 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, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/326/SRP/U\\_2\\_37\\_140113\\_stanowisko\\_14\\_Puregon\\_5909990339754\\_bazowe.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/326/SRP/U_2_37_140113_stanowisko_14_Puregon_5909990339754_bazowe.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)*
73. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Puregon<sup>®</sup> (folitropina beta) EAN 5909990339761 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, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/326/SRP/U\\_2\\_38\\_140113\\_stanowisko\\_15\\_Puregon\\_%205909990339761.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/326/SRP/U_2_38_140113_stanowisko_15_Puregon_%205909990339761.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)*
74. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f<sup>®</sup> (folitropina alfa) 75 j.m. (kod EAN: 5909990697304) 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,*  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/041/SRP/U\\_18\\_272\\_140519\\_s\\_tanowisko\\_139\\_Gonal\\_F\\_75jm\\_w\\_ref.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/041/SRP/U_18_272_140519_s_tanowisko_139_Gonal_F_75jm_w_ref.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)
75. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f<sup>®</sup> (folitropina alfa) 900 j.m. (kod EAN: 5909990007240) 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,*  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/041/SRP/U\\_18\\_273\\_140519\\_s\\_tanowisko\\_140\\_Gonal\\_F\\_900jm\\_w\\_ref.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/041/SRP/U_18_273_140519_s_tanowisko_140_Gonal_F_900jm_w_ref.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)
76. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Fostimon<sup>®</sup> (urolitropina) (kod EAN: 5909991083212) we wskazaniach: brak owulacji (włączając zespół policystycznych jajników PCOS) u kobiet, które nie odpowiadały na leczenie cytrynianem klomifenu; stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART),*  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/060/SRP/U\\_18\\_274\\_140519\\_s\\_tanowisko\\_141\\_Fostimon\\_w\\_ref.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/060/SRP/U_18_274_140519_s_tanowisko_141_Fostimon_w_ref.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)
77. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f<sup>®</sup> (folitropina alfa) (kod EAN: 5909990007257) 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,*  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/067/SRP/U\\_20\\_310\\_140602\\_s\\_tanowisko\\_166\\_Gonal\\_F\\_300jm\\_w\\_ref.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/067/SRP/U_20_310_140602_s_tanowisko_166_Gonal_F_300jm_w_ref.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)
78. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Gonal-f<sup>®</sup> (folitropina alfa) (kod EAN:*

5909990007264) 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, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/067/SRP/U\\_20\\_311\\_140602\\_stanowisko\\_167\\_Gonal\\_F\\_450jm\\_w\\_ref.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/067/SRP/U_20_311_140602_stanowisko_167_Gonal_F_450jm_w_ref.pdf) (data dostępu: 09.10.2014 r.)

### Badania włączone do analizy:

#### I etap

79. Nugent D., Vandekerckhove P., Hughes E. i in., *Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; Issue 3, Art. Nr.: CD000410

#### II etap

80. Arce J.C., Smitz J., *Exogenous hCG activity, but not endogenous LH activity, is positively associated with live birth rates in anovulatory infertility*, Human Fertility 2011; 14 (3) (pp 192-199)

81. Carone D., Caropreso C., Vitti A., Chiappetta R., *Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: Clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols*, Journal of Endocrinological Investigation 2012; 35 (11) (pp 996-1002)

82. Platteau P., Andersen A.N., Balen A. i in., *Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotropin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: A randomized controlled study*, Human Reproduction 2006; 21 (7) (pp 1798-1804)

### Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

#### I etap

83. Balen A.H., Platteau P., Andersen A.N. i in., *The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility*, BJOG 2006; Oct; 113 (10): 1195-202

- 
84. Carson D.S., Bucci K.K., *Infertility in women: an update*, . J Am Pharm Assoc (Wash) 1998; Jul-Aug; 38(4): 480-6
85. Insler V., *Ovulation induction and ovulatory failure*, Curr Opin Obstet Gynecol 1990 Apr; 2 (2): 182-92
86. Loutradis D., Drakakis P., Vomvolaki E., Antsaklis A., *Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve*, J Assist Reprod Genet 2007; Dec; 24 (12): 597-611
87. Schenker J.G., Yarkoni S., Granat M., *Multiple pregnancies following induction of ovulation*, Fertil Steril 1981; Feb; 35 (2): 105-23
88. Willis M.Y., Browne A.S., Session D.R., Spencer J.B., *Controlled ovarian hyperstimulation: A review for the non-ART patient*, Minerva Ginecologica 2011; 63 (2) (pp 119-135)
89. Zafeiriou S., Loutradis D., Michalas S., *The role of gonadotropins in follicular development and their use in ovulation induction protocols for assisted reproduction*, Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; Jun; 5 (2): 157-67

## II etap

90. Abdul-Karim R.W., Terry F.M., Badawy S.Z.A., Sheehe P.R., *Effect of ultrasound monitoring of follicular growth on the conception rate. A clinical study*, Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist 1990, 35 (2) (pp 147-151)
91. Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. i in., *Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome*, Fertility and Sterility 1998, 69 (3 SUPPL. 2) (pp 72S-75S)
92. Ahinko-Hakamaa K., Huhtala H., Tinkanen H., *Success in intrauterine insemination: the role of etiology*, Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 86 (7): 855-60
93. Amer S.A., Mahran A., Abdelmaged A. i in., *The influence of circulating anti-Mullerian hormone on ovarian responsiveness to ovulation induction with gonadotrophins in women with polycystic ovarian syndrome: A pilot study*, Reproductive Biology and Endocrinology 2013; 11 (1) Article Number: 115
94. Balasch J., Fábregues F., Casamitjana R. i in., *A pharmacokinetic and endocrine comparison of recombinant follicle-stimulating hormone and human menopausal*
-

- 
- gonadotrophin in polycystic ovary syndrome*, *Reprod Biomed Online* 2003; Apr-May; 6 (3): 296-301
95. Balen A.H., Braat D.D., West C. i in., *Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients*, *Hum Reprod* 1994; Aug; 9(8): 1563-70
96. Ben-Rafael Z., Mashiach S., Oelsner G. i in., *Spontaneous pregnancy and its outcome after human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin-induced pregnancy*, *Fertil Steril* 1981; Nov; 36 (5): 560-4
97. Bider D., Blankstein J., Tur-Kaspa I., *Fertility in anovulatory patients after primary cesarean section*, *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 1998; 43 (10) (pp 869-871)
98. Blumenfeld Z., Lang N., Amit A. i in., *Native gonadotropin-releasing hormone for triggering follicular maturation in polycystic ovary syndrome patients undergoing human menopausal gonadotropin ovulation induction*, *Fertility and Sterility* 1994; 62 (3) (pp 456-460)
99. Bordt J., Hanker J.P., Schneider H.P.G., *Ultrasound-controlled gonadotropin therapy of anovulatory infertility*, *Fertility and Sterility* 1986; 46 (5) (pp 818-822)
100. Canales E.S., Zarate A., Gonzales A., *Occurrence of spontaneous second pregnancy after delivery of conceptions resulting from ovulation induced by various therapeutic modalities*, *International Journal of Fertility* 1973; 18 (3) (pp 182-184)
101. Check J.H., Chase J.S., Adelson H.G. i in., *A conservative treatment protocol with human menopausal gonadotropins aimed at reducing multiple births*, *Journal of Perinatal Medicine* 1993; 21 (4) (pp 315-319)
102. Check J.H., Adelson H.G., Stern J., Lauer C., *Influence of serum progesterone levels at the time of hCG on the release of ova during hMG cycles*, *Int J Fertil* 1992; Mar-Apr; 37(2): 103-5
103. Check J.H., Dietterich C., Adelson H., *The effect of follicle maturing drugs on side of ovulation in successive cycles*, *Hum Reprod* 1992; Apr; 7 (4): 475-8
104. Chong A.P., Rafael R.W., Forte C.C., *Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin*, *Fertility and Sterility* 1986; 46 (4) (pp 599-603)
-

- 
105. Claman P., Seibel M.M., McArdle C. i in., *Comparison of intermediate-dose purified urinary follicle-stimulating hormone with and without human chorionic gonadotropin for ovulation induction in Polycystic Ovarian Disease*, Fertil Steril 1986; Sep; 46 (3): 518-21
106. Crosignani P.G., Trojsi L., Attanasio A., *Hormonal profiles in anovulatory patients treated with gonadotropins and synthetic luteinizing hormone releasing hormone*, Obstetrics and Gynecology 1975; 46 (1) (pp 15-22)
107. Danesi L., Scacchi M., Miragoli A.M. i in., *Induction of follicle maturation and ovulation by gonadotropin administration in women with beta-thalassemia*, Eur J Endocrinol 1994; Dec; 131 (6): 602-6
108. Donderwinkel P.F.J., Schoot D.C., Pache T.D. i in., *Luteal function following ovulation induction in polycystic ovary syndrome patients using exogenous gonadotrophins in combination with a gonadotrophin-releasing hormone agonist*, Human Reproduction 1993; 8 (12) (pp 2027-2032)
109. Ellenbogen A., Abu-Asbah I., Libal Y. i in., *The behavior of follicle cysts formed after long-acting gonadotropin-releasing hormone analog administration in patients with polycystic ovarian syndrome*, Gynecol Endocrinol 1997; Apr; 11(2): 101-4
110. Empeiraire J.C., Ruffie A., *Triggering ovulation with endogenous luteinizing hormone may prevent the ovarian hyperstimulation syndrome*, Hum Reprod 1991; Apr; 6(4): 506-10
111. Ergur AR, Yergok YZ, Ertekin A i in., *Gonadotropinler ile Yapılan Ovulasyon İndüksiyonlarında Human Koryonik Gonadotropin (HCG) ile Luteal Faz Desteğinin Etkinliği*, Jinekoloji Ve Obstetrik Dergisi YR: 1998 VL: 12 NO: 2 PG: 100-3
112. Farhi J., Homburg R., Lerner A., Ben-Rafael Z., *The choice of treatment for anovulation associated with polycystic ovary syndrome following failure to conceive with clomiphene*, Hum Reprod 1993; Sep; 8 (9): 1367-71
113. Farhi J., Jacobs H.S., *Early prediction of ovarian multifollicular response during ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome*, Fertil Steril 1997; Mar; 67(3): 459-62
114. Farhi J., Homburg R., Ferber A. i in., *Non-response to ovarian stimulation in normogonadotrophic, normogonadal women: A clinical sign of impending onset of ovarian failure pre-empting the rise in basal follicle stimulating hormone levels*, Human Reproduction 1997; 12 (2) (pp 241-243)
-

- 
115. Farine D., Mashiach S., Ben-Rafael Z. i in., *Retrospective evaluation of human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin induction of ovulation in galactorrheic and hyperprolactinemic women*, Fertil Steril 1982; Aug; 38(2): 187-9
116. Fluker M.R., Urman B., Mackinnon M. i in., *Exogenous gonadotropin therapy in world health organization groups I and II ovulatory disorders*, Obstetrics and Gynecology 1994; 83 (2) (pp 189-196)
117. Fulghesu A.M., Lanzone A., Guida C. i in., *Ovulation induction with human menopausal gonadotropin versus follicle- stimulating hormone after pituitary suppression by gonadotropin releasing hormone agonist in polycystic ovary disease: A cross-over study*, Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist 1992; 37 (10) (pp 834-840)
118. Gadir A.A., Mowafi R.S., Alnaser H.M. i in., *Ovarian electrocautery versus human menopausal gonadotrophins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease*, Clinical endocrinology YR: 1990 VL: 33 NO: 5 PG: 585-92
119. Gregoriou O., Vitoratos N., Konidaris S. i in., *Evaluation of ovarian cysts following GnRH-a treatment in patients with polycystic ovarian syndrome*, Gynecologic and Obstetric Investigation 1998; 46 (4) (pp 252-255)
120. Groot Wassink K., Blawert H., *Comparative studies on the triggering of ovulation with Folistiman (porcine hypophyseal FSH) and Pergonal (human menopausal gonadotrophin)*, Zentralblatt fur Gynakologie 1973; 95 (30) (pp 1019-1024)
121. Hamilton-Fairley D., Kiddy D., Watson H. i in., *Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin*, British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1992; 99 (2) (pp 128-131)
122. Herman A., Ron-El R., Golan A. i in., *Overstimulated cycles under low-dose gonadotrophins in patients with polycystic ovary syndrome: Characterization and management*, Human Reproduction 1993; 8 (1) (pp 30-34)
123. Hirvonen E., *Etiology, clinical features and prognosis in secondary amenorrhea*, Int J Fertil. 1977; 22 (2): 69-76
124. Hoffman D.I., Lobo R.A., Campeau J.D. i in., *Ovulation induction in clomiphene-resistant anovulatory women: differential follicular response to purified urinary follicle-*
-

- 
- stimulating hormone (FSH) versus purified urinary FSH and luteinizing hormone*, J Clin Endocrinol Metab 1985; May; 60 (5): 922-7
125. Homburg R., Eshel A., Adams J., Jacobs H.S., *Combined luteinizing hormone releasing hormone analogue and exogenous gonadotrophins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries*, Human Reproduction 1990; 5 (1) (pp 32-35)
126. Homburg R., Orvieto R., Bar-Hava I., Ben-Rafael Z., *Serum levels of insulin-like growth factor-1, IGF binding protein-1 and insulin and the response to human menopausal gonadotrophins in women with polycystic ovary syndrome*, Human Reproduction 1996; 11 (4) (pp 716-719)
127. Kim H.C., Kemmann E., Shelden R.M., Saidi P., *Response of blood coagulation parameters to elevated endogenous 17 beta-estradiol levels induced by human menopausal gonadotropins*, Am J Obstet Gynecol 1981; Aug 1; 140 (7): 807-10
128. Larsen T., Larsen J.F., Schioler V. i in., *Comparison of urinary human follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome*, Fertility and Sterility 1990; 53 (3) (pp 426-431)
129. Loh S., Wang J.X., Matthews C.D., *The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients*, Human Reproduction 2002; 17 (5) (pp 1207-1211)
130. Mallya S., Abdulla U.A., Davis J.C., *Measurement of serum levels of exogenously administered FSH and LH during ovulation induction therapy*, Gynecological Endocrinology 1993; 7 (3) (pp 167-171)
131. Marci R., Dessole S., Senn A., *Follow-up of 32 hypothalamo-hypopituitary patients treated with pulsatile gonadotropin-releasing hormone or human menopausal gonadotropin*, Gynecological Endocrinology 1999; 13 (6) (pp 375-381)
132. Mauvais-Jarvis P., Jayle M.F., Decourt J., Louchart J., *Étude du mode réactionnel de l'ovaire la par les gonadotrophines humaines (HMG et HCG)*, Presse Med 1967; Sep 30; 75 (40): 1971-4
133. McClure N., McDonald J., Kovacs G.T. i in., *Age and follicular phase estradiol are better predictors of pregnancy outcome than luteinizing hormone in menotropin ovulation induction for anovulatory polycystic ovarian syndrome*, Fertility and Sterility 1993; 59 (4) (pp 729-733)
-



- 
134. McFaul P., Traub A., Thompson W., *Premature luteinization and ovulation induction using human menopausal gonadotropin or pure follicle stimulating hormone in patients with polycystic ovary syndrome*, Acta Europaea fertilitatis YR: 1989 VL: 20 NO: 3 PG: 157-61
135. McFaul P.B., Traub A.I., Thompson W., *Treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome with pure follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin*, Fertility and sterility YR: 1990 VL: 53 NO: 5 PG: 792-7
136. Merviel P., Heraud M.H., Grenier N. i in., *Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature*, Fertil Steril 2010; Jan; 93 (1): 79-88
137. Nakamura Y., Yamada H., Yoshida K. i in., *Induction of ovulation with pulsatile subcutaneous administration of human menopausal gonadotropin in patients with polycystic ovary syndrome*, Hormone Research 1990; 33 (SUPPL. 2) (pp 43-48)
138. Nandanwar Y.S., Shinde A.A., Mayadeo N.M., *Induction Of ovulation*, Journal of postgraduate medicine 1999; 45 (3) (pp 79-80)
139. Nappi C., Petraglia F., Di Meo G., *Opioid regulation of luteinizing hormone in amenorrheic patients after therapy for induction of ovulation*, Fertility and Sterility 1987; 47 (4) (pp 579-583)
140. Navot D., Goldstein N., Mor-Josef S. i in., *Multiple pregnancies: Risk factors and prognostic variables during induction of ovulation with human menopausal gonadotrophins*, Human Reproduction 1991; 6 (8) (pp 1152-1155)
141. Navot D., Margalioth E.J., Laufer N., *Periovulatory 17beta-estradiol pattern in conceptional and nonconceptional cycles during menotropin treatment of anovulatory infertility*, Fertility and Sterility 1987; 47 (2) (pp 234-237)
142. Navot D., Relou A., Birkenfeld A. i in., *Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome*, American Journal of Obstetrics and Gynecology 1988; 159 (1) (pp 210-215)
143. Olson J.L., Rebar R.W., Schreiber J.R., Vaitukaitis J.L., *Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin*, Fertil Steril 1983; Mar; 39 (3): 284-91
-

- 
144. Pellicano M., Zullo F., Di Carlo C. i in., *Controlled ovarian hyperstimulation: comparison between u-hFSH conventional protocol and a personalized approach*, Int J Fertil Womens Med 1997; Jul-Aug; 42(4): 264-7
  145. Radwanska E., Hammond J., Hammond M., Smith P., *Current experience with a standardized method of human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin administration*, Fertility and Sterility 1980; 33 (5) (pp 510-513)
  146. Rossmannith W.G., Sterzik K., Wolf A.S., *Initial experiences with subcutaneous pulsatile human menopausal gonadotropin administration: successful induction of ovulation in patients with polycystic ovarian disease*, International journal of fertility YR: 1987 VL: 32 NO: 6 PG: 460-6
  147. Sagle M.A., Hamilton-Fairley D., Kiddy D.S., Franks S., *A comparative, randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome*, Fertility and Sterility 1991; 55 (1) (pp 56-60)
  148. Sallam H.N., Sallam A.N., Ezzeldin F.E. i in., *Minimal requirements for a successful outcome in anovulatory patients treated with human menopausal gonadotropins*, International Journal of Fertility and Women's Medicine 2000; 45 (4) (pp 285-291)
  149. Samberg I., Tal J., Zilberman A., *Experience with combined individualized method of hMG/hCG therapy*, International Journal of Fertility 1983; 28 (2) (pp 85-90)
  150. Schoot D.C., Pache T.D., Hop W.C. i in., *Growth patterns of ovarian follicles during induction of ovulation with decreasing doses of human menopausal gonadotropin following presumed selection in polycystic ovary syndrome*, Fertility and Sterility 1992; 57 (5) (pp 1117-1120)
  151. Schoot D.C., Hop W.C., de Jong F.H. i in., *Initial estradiol response predicts outcome of exogenous gonadotropins using a step-down dose regimen for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome*, Fertil Steril 1995; Dec; 64 (6): 1081-7
  152. Seibel M.M., McArdle C., Smith D., Taymor M.L., *Ovulation induction in polycystic ovary syndrome with urinary follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin*, Fertility and sterility YR: 1985 VL: 43 NO: 5 PG: 703-7
  153. Shoham Z., Howles C.M., Zalel Y. i in., *Induction of follicular growth and production of a normal hormonal milieu in spite of using a constant low dose of luteinizing hormone in women with Hypogonadotrophic hypogonadism*, Hum Reprod 1994; Mar; 9 (3): 431-6
-

- 
154. Shoham Z., Balen A., Patel A., Jacobs H.S., *Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients*, Fertility and Sterility 1991; 56 (6) (pp 1048-1053)
  155. Tadokoro N., Vollenhoven B., Clark S. i in., *Cumulative pregnancy rates in couples with anovulatory infertility compared with unexplained infertility in an ovulation induction programme*, Human Reproduction 1997; 12 (9) (pp 1939-1944)
  156. Tanaka T., Sakuragi N., Fujimoto S., Ichinoe K., *HMG-HCG therapy in patients with hypergonadotropic ovarian anovulation: One pregnancy case report and ovulation and pregnancy rate*, International Journal of Fertility 1982; 27 (2) (pp 100-104)
  157. Tanbo T., Dale P.O., Kjekshus E. i in., *Stimulation with human menopausal gonadotropin versus follicle-stimulating hormone after pituitary suppression in polycystic ovarian syndrome*, Fertil Steril 1990; May; 53 (5): 798-803
  158. Tang G.W.K., Tang L.C.H., Ho P.C., *Transient hyperprolactinaemia in human menopausal gonadotropin induction of ovulation*, International Journal of Fertility 1984; 29 (3) (pp 136-140)
  159. Thompson I.E., Taymor M.L., *Spontaneous pregnancy following gonadotropin-induced ovulation and conception*, Am J Obstet Gynecol 1972; Aug 1; 113 (7): 901-4
  160. Tredway D.R., Goebelsmann U., Thorneycroft I.H., Mishell Jr. D.R., *Monitoring induction of ovulation with human menopausal gonadotropin by a rapid estrogen radioimmunoassay*, American Journal of Obstetrics and Gynecology 1974; 120 (8) (pp 1035-1040)
  161. Tulandi T., McInnes R.A., Arronet G.H., *Ovarian hyperstimulation syndrome following ovulation induction with human menopausal gonadotropin*, Int J Fertil 1984; 29 (2): 113-7
  162. Tyler E.T., *Treatment of anovulation with menotropins*, JAMA 1968; Jul 1; 205 (1): 86-92
  163. Ugwu G.O., Iyoke C.A., Onah H.E., Mba S.G., *Prevalence, presentation and management of polycystic ovary syndrome in Enugu, south east Nigeria*, Nigerian journal of medicine : journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria 2013; 22 (4) (pp 313-316)
-

- 
164. van der Meer S., Gerris J., Joostens M., Tas B., *Triggering of ovulation using a gonadotrophin-releasing hormone agonist does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome*, Hum Reprod 1993; Oct; 8 (10): 1628-31
  165. Van Santbrink E.J.P., Donderwinkel P.F.J., Van Dessel J.H.M., Fauser B.C.J.M., *Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: Single-centre clinical experience in 82 patients*, Human Reproduction 1995; 10 (5) (pp 1048-1053)
  166. Venturoli S., Paradisi R., Fabbri R. i in., *Induction of Ovulation in Polycystic Ovary: Human Menopausal Gonadotropin or Human Urinary Follicle Stimulating Hormone?*, Int J Fertil 1987; 32 (1): 66 – 70
  167. Washio M., *Fundamental and clinicopathological studies on human gonadotropin actions on anovulatory diseases. I. Studies on the effects of human gonadotropin on ovarian steroidogenesis and ovulation*, Kobe J Med Sci 1972; Mar; 18 (1): 21-40
  168. Washio M., *Fundamental and clinicopathological studies on human gonadotropin actions on anovulatory diseases. II. Studies on the clinical results of artificial induction of ovulation with human gonadotropins and a new trial classification of anovulatory ovaries*, Kobe J Med Sci 1972; Mar; 18 (1): 41-77
  169. Xi W.-Y., Gong F., Liu W., Lu G.-X., *Comparison of hormonal and metabolic characteristics and ovary response to induced ovulation in amenorrheic and oligomenorrheic women with PCOS*, Journal of Reproduction and Contraception 2012; 23 (1) (pp 17-24)
  170. Ylostalo P., Sieberg R., *Ovarian stimulation during gonadotropin treatment after hCG administration monitored by ultrasound and serum estradiol and progesterone*, International Journal of Fertility 1988; 33 (4) (pp 259-264)
-