

Cetrotide[®] (cetrotorelik)

*w zapobieganiu przedwczesnej owulacji
u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników
w ramach technik wspomaganego rozrodu*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

Aestimo s.c. [REDACTED]

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. +48 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Merck Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 stycznia 2014 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
1 Analiza problemu decyzyjnego	8
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego	9
1.2 Opis problemu zdrowotnego	10
1.2.1 Niepłodność (ICD-10: N46, N97)	10
1.2.1.1 Definicja i klasyfikacja	10
1.2.1.2 Przegląd współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanego wskazania - epidemiologia niepłodności	10
1.2.1.3 Etiopatogeneza	11
1.2.1.3.1 Niepłodność kobieca	11
1.2.1.3.2 Niepłodność męska	13
1.2.1.4 Objawy	13
1.2.1.5 Diagnostyka oraz rozpoznanie niepłodności.....	14
1.2.1.5.1 Diagnostyka niepłodności kobiecej.....	14
1.2.1.5.2 Diagnostyka niepłodności męskiej.....	15
1.2.1.6 Leczenie niepłodności	17
1.2.1.6.1 Techniki wspomaganego rozrodu (ART)	18
1.2.1.6.1.1 Inseminacja domaciczna(z ang. Intra-uterine insemination, IUI).....	18
1.2.1.6.1.2 Techniki sztucznego zapłodnienia pozaustrojowego z przeniesieniem zarodka	19
1.2.1.6.1.3 Docytoplazmatyczna iniekcja nasienia	20
1.2.1.6.1.4 Stymulacja owulacji (z ang. Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH) ...	20
1.2.1.6.1.4.1 Stymulacja owulacji u pacjentek z grupy poor responders.....	25
1.2.1.6.1.5 Rokowanie po zabiegach ART.....	26
1.2.1.6.2 Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS).....	26
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej	30
1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	31
1.5 Obecna praktyka kliniczna	33
1.5.1 Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego.....	33
1.6 Opis ocenianej interwencji Cetrotide® (cetoreliks).....	36
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne	36
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna	36

1.6.3	Kod ATC	36
1.6.4	Dostępne preparaty	36
1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	36
1.6.6	Wskazania.....	37
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania	37
1.6.8	Przeciwwskazania.....	38
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	39
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	39
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	39
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	40
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	40
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania cetoreliksu w COH	41
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Cetrotide®	42
1.9	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego.....	44
1.10	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny cetoreliksu	45
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych	46
1.12	Zakres analiz.....	47
1.12.1	Analiza efektywności klinicznej	47
1.12.2	Analiza ekonomiczna.....	48
1.12.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	49
2	Piśmiennictwo	51
3	Załączniki.....	55
3.1	Opis komparatora [REDACTED]	56
3.1.1	Zagadnienia rejestracyjne	56
3.1.2	Grupa farmakoterapeutyczna	56
3.1.3	Kod ATC	56
3.1.4	Dostępne preparaty	56
3.1.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	56
3.1.6	Wskazania.....	58
3.1.7	Dawkowanie i sposób podawania	58
3.1.8	Przeciwwskazania.....	60
3.1.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	60
3.1.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	61

3.1.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	61
3.1.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	62
3.1.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	62
3.2	Opis komparatora ██████████	63
3.2.1	Zagadnienia rejestracyjne	63
3.2.2	Grupa farmakoterapeutyczna	63
3.2.3	Kod ATC	63
3.2.4	Dostępne preparaty	63
3.2.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	63
3.2.6	Wskazania.....	64
3.2.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	65
3.2.8	Przeciwwskazania.....	66
3.2.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	67
3.2.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	68
3.2.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	68
3.2.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	68
3.2.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	68
3.3	Spis tabel.....	69
3.4	Spis wykresów.....	70

Wykaz skrótów

AES	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (z ang. <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka (z ang. <i>Absolute Risk Reduction</i>)
ART	metody wspomaganego rozrodu (z ang. <i>Assisted Reproductive Techniques</i>)
bd.	brak danych
CET	cetoreliks
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COH	kontrolowana hiperstymulacja jajników (z ang. <i>Controlled Ovarian Hyperstimulation</i>)
CVP	ośrodkowe ciśnienie żyłne (z ang. <i>Central Venous Pressure</i>)
DGN	dolna granica normy
E₂	estradiol
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ET	przeniesienie zarodka (z ang. <i>embryo transfer</i>)
ET	transfer zarodków (z ang. <i>embryo transfer</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (z ang. <i>Follicle Stimulating Hormone</i>)
GGN	górną granicę normy
GnRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
GnRH-a	agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist</i>)
GnRH-ant	antagonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist</i>)
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>)
HCS	ultrasonograficzna histerosalpingografia z kontrastem (z ang. <i>Hysterosalpingo-contrast Sonography</i>)
HMG	ludzka gonadotropina menopauzalna (z ang. <i>Human Menopausal Gonadotropin</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna mikroniiniekcja plemnika (z ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)
IGT	upośledzona tolerancja glukozy (z ang. <i>Impaired Glucose Tolerance</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
IUI	inseminacja domaciczna (z ang. <i>intra-uterine insemination</i>)
IVF	zapłodnienie <i>in vitro</i> (z ang. <i>In Vitro Fertilization</i>)
LH	hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
OHSS	zespół hiperstymulacji jajników (z ang. <i>Ovarian Hyper Stimulation Syndrome</i>)
OPU	pobranie komórek jajowych (z ang. <i>ovum pick up</i>)
PCOS	zespół policystycznych jajników (z ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PID	choroba zapalna miednicy (z ang. <i>Pelvic inflammatory Disease</i>)
PR	ruch postępowy plemników (z ang. <i>PRogressive movement</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
rhFSH	rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (z ang. <i>Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone</i>)
rhLH	rekombinowany ludzki hormon luteinizujący (z ang. <i>Recombinant Human Luteinizing Hormone</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
sc.	podanie leku podskórnym (z ang. <i>Subcutaneously</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SPiN	Sekcja Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania cetoreliksu (Cetrotide®) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, w szczególności w populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do realizowanego w warunkach polskich Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Niepłodność (ICD-10: N46, N97)

1.2.1.1 Definicja i klasyfikacja

Zgodnie z definicją WHO, jako niepłodność danej pary rozpoznaje się brak możliwości zajścia w ciążę po okresie co najmniej jednego roku regularnego współżycia bez zastosowania środków antykoncepcyjnych (Zegers-Hochschild 2009, Kuczyński 2012).

Z uwagi na okres wystąpienia oraz wcześniejszy wywiad dotyczący reprodukcji, niepłodność dzieli się na pierwotną oraz wtórną. **Niepłodność wtórna** jest stwierdzana u pary, która wcześniej poczęła już dziecko, natomiast **niepłodność pierwotna** rozpoznawana jest u osób, które wyjściowo nie mogą poczęć dziecka (Mascarenhas 2010).

W zależności od czynnika leżącego u podłoża niepłodności, można rozróżnić niepłodność męską oraz kobiecą.

1.2.1.2 Przegląd współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanego wskazania - epidemiologia niepłodności

Szacuje się, że około 1 na 7 par, tj. ok. 14% ma trudności z poczęciem dziecka (Wilkes 2009). Podobne dane przedstawiają autorzy publikacji Kurzawa 2010, szacując liczbę par w wieku rozrodczym dotkniętych problemem niepłodności na 13 do 15%. Podobne odsetki podawane są w literaturze w odniesieniu do Stanów Zjednoczonych, w których problem niepłodności dotyczy 13 do 14% par w wieku 12 do 44 lat oraz Francji, gdzie około 15,8% par jest dotkniętych tym problemem (Bablok 2011). Zdaniem autorów publikacji Krasnodębski 2009 w Polsce problemem niepłodności dotkniętych jest 18 do 20% par w wieku rozrodczym.

Przeprowadzone w warunkach brytyjskich retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone na populacji leczonej w 58 praktykach lekarskich obejmujących rejon zamieszkiwany przez 404 263 osoby pozwoliło na określenia współczynnika **zapadalności** na poziomie **0,9 pary na 1000 osób** populacji ogólnej (Wilkes 2009).

W warunkach polskich około 700 tys. par rocznie wymaga leczenia z powodu niepłodności (Kurzawa 2010). Podobne oszacowania przedstawili autorzy publikacji Krasnodębski 2009, określając skalę problemu na poziomie aż 1 miliona par.

W wielośrodkowym badaniu *Bablok 2011* obejmującym populację polską średni wiek kobiet cierpiących z powodu niepłodności wynosił 31,4 lat, a w przypadku mężczyzn 33,2 lat. Z kolei rozkład przyczyn niepłodności przedstawiony w cytowanej publikacji wskazuje na dominującą rolę czynnika męskiego, który stanowi przyczynę niepłodności aż u 76,6% par.

Informacje dotyczące liczby oraz efektów leczenia niepłodności w polskich klinikach gromadzone są przez Sekcję Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (SPiN) w ramach szerszego, europejskiego programu EIM (*European In-vitro Monitoring*). Biorąc pod uwagę dane za lata 2008 – 2011 opublikowane przez serwis internetowy SPiN (www.spin.org.pl), liczba zainicjowanych cykli IVF z poziomu 282 w roku 2008 wzrosła do 501 w roku 2011.

1.2.1.3 Etiopatogeneza

1.2.1.3.1 Niepłodność kobieca

Wśród przyczyn niepłodności kobiecej wymienić można szereg patologii, które pogrupować można na **zaburzenia anatomiczne** (np. zrosty w obrębie jajowodów lub miednicy, wrodzone malformacje, mięśniaki, endometrioza), **czynnościowe** (w tym zaburzenia owulacji, reakcje immunologiczne) oraz **genetyczne** (Bączkowski 2012).

W odnalezionym w toku przeprowadzonego wyszukiwania badaniu *Bablok 2011*, w którym autorzy przeprowadzili wielośrodkową analizę przyczyn niepłodności u 1517 kobiet z Białegostoku, Poznania, Szczecina i Warszawy, aż w 71,82% przypadków nie stwierdzono istotnej patologii układu rozrodczego. Jednocześnie u pozostałych kobiet z malejącą częstością rozpoznanymi przyczynami niepłodności były czynnik jajowodowy, endometrioza, zaburzenia owulacji oraz PCOS. Szczegółowe dane o częstości poszczególnych stwierdzanych przyczyn niepłodności w populacji polskich kobiet zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przyczyny niepłodności kobiecej w warunkach polskich (*Bablok 2011*).

Czynnik kobiecy	kobiety < 30 r.ż.	kobiety > 30 r.ż.	ogółem
czynnik maciczny	4,62%	6,90%	6,02%
zaburzenia owulacji (w tym PCOS)	44,67%	25%	31,33%
czynnik jajowodowy	29,79%	41,38%	38,55%
endometrioza	27,66%	37,07%	33,73%

Czynnikiem o najsilniejszym wpływie na płodność jest **wiek kobiety**. Szacuje się, że w populacji kobiet do 30. roku życia ryzyko niepłodności wynosi do 10%, z kolei po 35. roku życia wzrasta ono do 15% i dalej, po 40 r.ż. do ponad 30% (*Bączkowski 2012*).

Warto w tym kontekście zwrócić uwagę na inny profil czynników odpowiadających za niepłodność u kobiet przed ukończeniem 30 r.ż., gdzie dominują zaburzenia owulacji, w porównaniu do pacjentek po 30 r.ż., u których najczęściej przyczyną trudności w poczęciu dziecka jest czynnik jajowodowy (*Bablok 2011*).

Wśród **anatomicznych przyczyn niepłodności** wymienić należy zrosty miedniczo-jajowodowe, endometriozę, mięśniaki powodujące deformację jamy macicy oraz wrodzone nieprawidłowości budowy macicy (*Abrao 2013*). Każda z wymienionych patologii za sprawą utrudnienia przejścia plemników w okolice komórki jajowej staje się przyczyną zaburzeń płodności. W części przypadków, zwłaszcza jeżeli chodzi o zrosty oraz deformacje jajowodów, przyczyną mogą być nawracające stany zapalne miednicy (z ang. *Pelvic Inflammatory Disease, PID*) prowadzące z każdym kolejnym nawrotem do zwiększenia prawdopodobieństwa niepłodności od 12% po jednym aż do 54% po 3 przebytych epizodach PID (*Abrao 2013*). Z kolei endometrioza, która występuje u 10 do 15% kobiet w wieku rozrodczym, może u 30-50% z nich prowadzić do niepłodności. W innym ujęciu, endometrioza może być przyczyną 25-50% wszystkich przypadków niepłodności kobiecej (*Macer 2013*).

Szczególną populacją kobiet cierpiących z powodu niepłodności są pacjentki z rozpoznaniem **zespołu policystycznych jajników** (z ang. *Polycystic Ovaries Syndrome, PCOS*). Rozpoznanie PCOS stawiane jest na podstawie określonych kryteriów, tzw. Roterdańskich (*Teede 2010*), obejmujących:

- zaburzenia miesiączkowania;
- cechy hiperandrogenizmu;
- obraz wielotorbielowatych jajników w ultrasonografii.

Przyjmując powyższe kryteria, PCOS stwierdzany jest u około 18% kobiet (*Teede 2010*). Patofizjologia zespołu policystycznych jajników jest złożona i w dużej mierze nieznana, jednak w większości przypadków istotną rolę odgrywają wysokie stężenie androgenów oraz insuliny, które z jednej strony prowadzą do zaburzeń cyklu miesięcznego i owulacji, z drugiej do zaburzeń metabolicznych (*Teede 2010*). Hiperandrogenizm oraz hiperinsulinemia działają synergistycznie, upośledzając rozwój pęcherzyków jajnikowych.

Istotną patologią, obserwowaną u dużego odsetka niepłodnych pacjentek jest **endometrioza**. Jest to schorzenie o złożonej etiologii, związane z występowaniem ektopicznej śluzówki macicy (endometrium), zlokalizowanej zarówno w obrębie miednicy jak i jamy brzusznej a nawet w obrębie szkieletu osiowego (Macer 2013).

1.2.1.3.2 Niepłodność męska

Niepłodność męska spowodowana może być przez szereg czynników, w tym (EAU 2010):

- wrodzone lub nabyte nieprawidłowości układu moczowo-płciowego;
- zakażenia układu moczowego;
- podwyższona temperatura w worku mosznowym (np. spowodowana obecnością żylaków powrózka nasiennego);
- zaburzenia endokrynologiczne;
- nieprawidłowości genetyczne;
- czynniki immunologiczne.

W zależności od źródła, szacuje się, że w około 30-40% przypadków nie udaje się odnaleźć przyczyny leżącej u podłoża męskiej niepłodności (jest to tzw. niepłodność męska idiopatyczna).

Warto zwrócić uwagę na fakt, że niepłodność w wielu przypadkach ma etiologię wieloczynnikową, autorzy cytowanego badania Bablok 2011 wskazują, że mieszane przyczyny dotyczą około 18,9% par.

1.2.1.4 Objawy

Objawem niepłodności jest brak możliwości zajścia w ciążę (patrz wyżej – definicja). Dodatkowe kliniczne manifestacje zależne są od podstawowej patologii, wynikiem której jest brak możliwości poczęcia dziecka i utrzymania ciąży.

W przypadku zespołu policystycznych jajników (PCOS) pacjentki zgłaszają zaburzenia regularności krwawień miesięczkowych, w szczególności o typie oligo/amenorrhea, wynikających z częstych cykli bez owulacji (Teede 2010). Objawy tego typu stwierdzane są w 70-80% przypadków PCOS. Inne kliniczne objawy wynikają z hiperinsulinemii, przejawiając się w upośledzonej tolerancji glukozy (IGT, z ang. *impaired glucose tolerance*), a nawet pod postacią cukrzycy typu 2. Z kolei hiperandrogenizm manifestować może się jako hirsutyzm, trądzik oraz łysienie plackowate (Teede 2010).

Jeżeli przyczyną niepłodności jest **endometrioza**, wśród objawów dominują dolegliwości bólowe różnych okolic jamy brzusznej i podbrzusza występujące okołomiesiączkowo (Macer 2013). Klinicznie

mogą one objawiać się bolesnymi stosunkami seksualnymi (dyspareunia), przewlekłym bólem miednicy oraz szczególnie bolesnym miesiączkowaniem (Macer 2013).

Anatomiczne przyczyny niepłodności, takie jak niedrożność jajowodów lub obecność przegrody macicy mogą pozostawać, poza brakiem możliwości zajęcia w ciążę, nieme klinicznie. Niekiedy w wywiadzie można stwierdzić przebyte stany zapalne dróg rodnych, jednak są to jedynie pośrednie wskazówki mogące pomóc w ustaleniu diagnozy oraz umożliwieniu leczenia przyczynowego (Abrao 2013).

1.2.1.5 Diagnostyka oraz rozpoznanie niepłodności

Rozpoznanie niepłodności stawiane jest na podstawie spełnienia kryteriów klinicznych, które zawarte zostały w definicji WHO, zatem w sytuacji **gdy nie dochodzi do zajęcia w ciążę po roku regularnego współżycia bez stosowania środków antykoncepcyjnych** (Kuczyński 2012). Diagnostykę należy zawsze prowadzić u obojga partnerów.

Wcześniejsze, tj. przed upływem roku, wdrożenie diagnostyki niepłodności należy rozważyć w następujących sytuacjach klinicznych (Kuczyński 2012):

- gdy wiek kobiety przekracza 35 lat,
- obecne są zaburzenia rytmu krwawień o typie rzadkich miesiączek (z łac. *oligomenorrhea*) lub braku (z łac. *amenorrhea*),
- jest podejrzenie strukturalnej patologii narządu rodneho,
- gdy nakłada się czynnik męski niepłodności.

Zasadniczym elementem diagnostyki przyczyn niepłodności jest wywiad. Kluczowe jest ustalenie częstości współżycia, przebiegu cyklu miesięcznego, objawów towarzyszących owulacji oraz menstruacji, jak również problemów dotyczących życia seksualnego (Bączkowski 2012).

Warto podkreślić dużą rolę wieku kobiety jako zasadniczego czynnika wpływającego na potencjał rozrodczy danej pary. Po 35 roku życia dochodzi do ograniczenia płodności, co związane jest z procesem starzenia się jajników oraz zmniejszania w nich ilości komórek jajowych (Liu 2011). Kobiety z tej grupy wiekowej, t.j. > 35 r.ż. powinny być kierowane na badania płodności już po 6 miesiącach nieudanych prób zajęcia w ciążę (Liu 2011).

1.2.1.5.1 Diagnostyka niepłodności kobiecej

W przypadku kobiet oprócz wywiadu oraz badania fizykalnego przeprowadzić należy ocenę jajeczkowania na które składają się oznaczenie stężenia progesteronu na 7 dni przed planowaną miesiączką

oraz ultrasonograficzne badanie w końcu fazy folikularnej (*Kuczyński 2012*). Ocena potencjału reprodukcyjnego jajników, tzw. rezerwa jajnikowa, ustalana jest na podstawie oznaczeń hormonalnych FSH oraz estradiolu w 2-5. dniu cyklu w połączeniu z badaniem USG pozwalającym określić liczbę pęcherzyków antralnych na początku cyklu (*Kuczyński 2012*).

W wypadku regularnych cykli miesięczkowych nie jest zalecane wykonanie oznaczeń stężeń prolaktyny czy testu z metoklopramidem. Z kolei nieregularne miesiączki o typie oligo- (rzadkich) lub polimennorrhea (częstych) krwawień, są wskazaniem do zbadania stężenia gonadotropin, AMH (z ang. *Anti-Müllerian hormone*), androgenów, prolaktyny i TSH (*Kuczyński 2012*).

Celem wykluczenia przyczyn anatomicznych niepłodności kobiecej, jeżeli brak jest przesłanek wskazujących na strukturalne podłoże zaburzeń, wykonuje się obrazowe badania ultrasonograficzne, histerosalpingografię oraz ultrasonograficzną histerosalpingografię kontrastową (HyCoSy, z ang. *Hysterosalpingo-contrast Sonography*). W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, metodą obrazowania z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, zaś przy podejrzeniu zaburzeń strukturalnych w macicy, histeroscopia (*Kuczyński 2012*).

1.2.1.5.2 Diagnostyka niepłodności męskiej

Zasadniczym badaniem wykonywanym w toku diagnostyki męskich przyczyn niepłodności jest seminogram, czyli jakościowa ocena nasienia, przeprowadzana w oparciu o standard określony przez Światową Organizację Zdrowia (*WHO 2010*).

W seminogramie oceniana jest ilość nasienia, ilość plemników, ich jakość pod względem ruchliwości i morfologii. Ocenie podlega również powstawanie aglutynatów plemników, które mogą ograniczać ich ruchomość, tym samym zmniejszając ich zdolność do zapłodnienia komórki jajowej.

Określona przez WHO (*WHO 2010*) dolna granica normy koncentracji plemników w ejakulacie wynosi $15 \times 10^6/\text{ml}$ (95% CI: $12 - 16 \times 10^6$), natomiast minimalna liczba plemników na cały ejakulat powinna wynosić ponad 39×10^6 (95% CI: $33-46 \times 10^6$).

W opisie seminogramu stosowane jest szereg określeń jakościowych oraz ilościowych parametrów nasienia, posiadających swoje precyzyjne definicje. W tabeli poniżej zestawiono najistotniejsze pojęcia wykorzystywanych w odniesieniu do charakterystyki nasienia.

Tabela 2. Określenia stosowane w odniesieniu do seminogramu (WHO 2010).

określenie	definicja
aspermia	brak nasienia (lub brak wytrysku wstecznego)
astenozoospermia	odsetek plemników poruszających się ruchem progresywnym (PR) poniżej DGN
astenoteratozoospermia	odsetek plemników z ruchem progresywnym (PR) oraz morfologicznie prawidłowych poniżej DGN
azoospermia	brak plemników w ejakulacie
kryptozoospermia	brak plemników w preparacie świeżym przy ich obecności w preparacie wirowanym w ejakulacie
nekrozoospermia	niski odsetek żywych plemników lub znaczny odsetek nieruchomych plemników w ejakulacie
normozoospermia	całkowita liczba (lub koncentracja) plemników oraz odsetek poruszających się ruchem postępowym (PR) równa się lub przekracza DGN
oligoastenozoospermia	całkowita liczba (lub koncentracja) plemników oraz odsetek poruszających się ruchem postępowym wynosi poniżej DGN
oligozoospermia	całkowita liczba (lub koncentracja) plemników wynosi poniżej DGN
teratozoospermia	odsetek morfologicznie prawidłowych plemników wynosi poniżej DGN

Niezwykle istotnym parametrem cechującym plemniki jest ich zdolność do ruchu postępowego (z ang. *Progressive Movement*, **PR**). Kryteria oceny tej cechy wg kryteriów WHO zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Ocena ruchu plemników (WHO 2010).

stosowany skrót		definicja
ruch postępowy	PR	plemniki poruszają się aktywnie po linii prostej lub dużych okręgach, niezależnie od prędkości
ruch niepostępowy	NP	wszystkie pozostałe typy ruchu, w tym ruch po niewielki okręgach lub
brak ruchu	IM	brak ruchu

Istotną patologią, mającą znaczny wpływ na zdolność plemników do zapłodnienia komórki jajowej jest stopień aglutynacji nasienia. Jeżeli jest on znaczny, zmniejsza mobilność plemników, tym samym ograniczając ich możliwość osiągnięcia komórki jajowej (WHO 2010). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria ilościowej oceny stopnia aglutynacji nasienia (WHO 2010).

Tabela 4. Stopień aglutynacji nasienia (WHO 2010).

stopień	definicja
---------	-----------

stopień	definicja
1	izolowany < 10 plemników w aglutynacie, liczne wolne plemniki
2	umiarkowany 10–50 plemników na aglutynat, wolne plemniki
3	duży aglutynaty > 50 plemników, pojedyncze wolne plemniki
4	całkowity wszystkie plemniki w aglutynatach, aglutynaty połączone między sobą

Podsumowanie prawidłowych parametrów jakościowych nasienia pochodzące z wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego zaprezentowano w tabeli poniżej (EAU 2010).

Tabela 5. Zakresy prawidłowych parametrów seminogramu (EAU 2010).

parametr	wartość
objętość ejakulatu (ml)	1,5 (1,4-1,7)
całkowita liczba plemników [10^6 /ejakulat]	39 (33-46)
koncentracja plemników [10^6 /ml]	15 (12-16)
całkowita ruchliwość [PR+NP, %]	40 (38-42)
ruch postępowy [PR, %]	32 (31-34)
żywołność (liczba żywych plemników, %)	58 (55-63)
morfologia plemników [%]	4 (3,0-4,0)
pH	$\geq 7,2$
leukocyty proksydazo-dodatnie [10^6 /ml]	< 1,0
cynk [μmol /ejakulat]	$\geq 2,4$
fruktoza [μmol /ejakulat]	≥ 13
neutralna glukozydaza [mU/ejakulat]	≥ 20

1.2.1.6 Leczenie niepłodności

Leczenie niepłodności ma na celu umożliwienie niepłodnej parze zajścia w ciążę. Postępowanie powinno być, o ile jest to możliwe, ukierunkowane na usunięcie przyczyny niepłodności. Interwencje dostępne w tej sytuacji obejmują edukację prokreacyjną, leczenie farmakologiczne, zabiegowe i techniki wspomaganego rozrodu (Kurzawa 2010).

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania można dokonać tzw. **farmakologicznej indukcji monoowulacji**. Przed przystąpieniem do takiego leczenia należy unormować masę ciała pacjentki, skon-

trolować drożność jajowodów oraz określić jakość nasienia partnera (*Kuczyński 2012*). W zależności od wyjściowej przyczyny zaburzeń, indukcję owulacji wykonuje się przy pomocy:

- agonistów receptora D2 dopaminy u chorych z hiperprolaktynemią;
- cytrynianu klomifenu, rekombinowanych gonadotropin oraz wysokooczyszczonych moczopochodnych preparatów gonadotropin menopauzalnych przy stwierdzeniu zespołu policyklicznych jajników;
- preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH u chorych z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (*Kuczyński 2012*).

Jeżeli pierwotną przyczyną zaburzeń jest endometrioza, która potwierdzona została w badaniu laparoskopowym, przy I oraz II jej stopniu w leczeniu rekomendowane jest zastosowanie stymulacji jajczkowania oraz inseminacje domaciczne (p. niżej), do 6 cykli, natomiast u kobiet po 35. roku życia do 3 cykli. Jeżeli stwierdzany jest wyższy stopień zaawansowania choroby (III lub IV), wskazane jest chirurgiczne usunięcie ognisk endometriozy oraz przywrócenie prawidłowych warunków anatomicznych (*Kuczyński 2012*).

W wypadku jajowodowej przyczyny niepłodności u młodych kobiet dokonuje się korekty chirurgicznej drożności jajowodów, należy mieć jednak na względzie, że tego typu interwencja niesie ze sobą zwiększone ryzyko występowania w przyszłości ciąży pozamacicznych (*Kuczyński 2012*). Operacje chirurgiczne znajdują również zastosowanie przy obecności dużych mięśniaków modelujących błonę śluzową jamy macicy oraz w wypadku zrostów i przegród w jej obrębie (*Kuczyński 2012*).

1.2.1.6.1 Techniki wspomaganego rozrodu (ART)

Zgodnie z definicją WHO (*Zegers-Hochschild 2009*) **techniki wspomaganego rozrodu** (z ang. *assisted reproduction techniques*, ART) to wszystkie metody lecznicze, w tym obejmujące manipulacje ludzkimi oocytami, plemnikami oraz zarodkami w ramach zapłodnienia *in vitro*, w celu uzyskania ciąży.

Techniki wspomaganego rozrodu obejmują szeroki wachlarz metod, wśród których wymienić należy: inseminację wewnątrzmaciczną, docytoplazmatyczną iniekcję morfologicznie sprawdzonego nasienia, zapłodnienie pozaustrojowe (*in vitro*).

1.2.1.6.1.1 Inseminacja domaciczna (z ang. *Intra-uterine insemination*, IUI)

Inseminacja domaciczna jest techniką polegającą na mechanicznym wprowadzeniu nasienia do jamy macicy. Wskazaniami do jej zastosowania oprócz niepłodności idiopatycznej są endometrioza I lub II stopnia i łagodny czynnik męski niepłodności. Jeżeli zabieg ma zostać przeprowadzony u młodej oso-

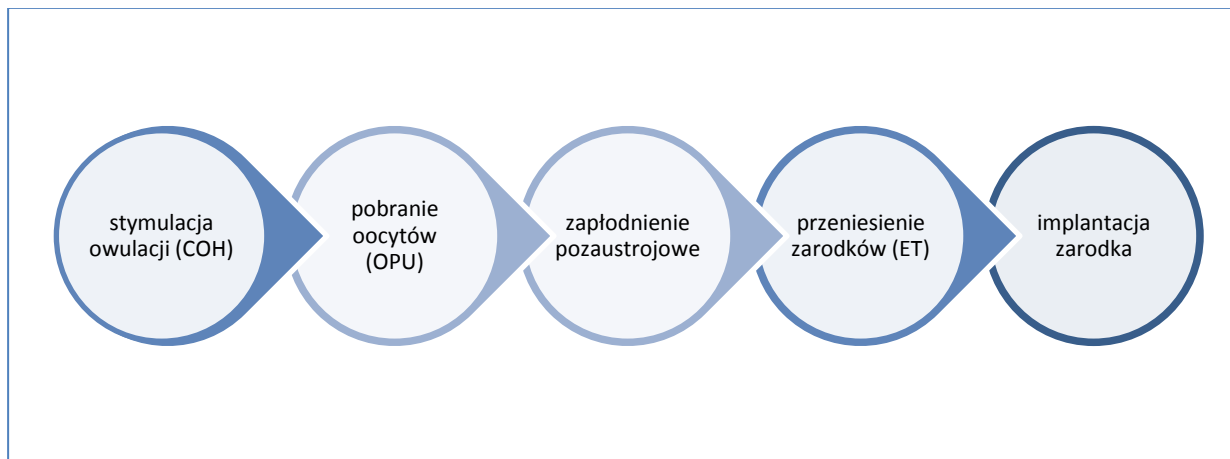
by a przyczyną jest izolowany czynnik męski, rozważyć można inseminację w cyklu naturalnym. Odmiennie, w pozostałych sytuacjach wskazane jest wykonanie stymulacji jajników cytrynianem klomifenu. Jeżeli brak jest adekwatnej odpowiedzi na lek albo występują nasilone efekty antyestrogenowe, lub gdy wiek pacjentki przekracza 37 lat rekomendowane jest zastosowanie rekombinowanych gonadotropin jak rFSH lub hMG (Kuczyński 2012).

1.2.1.6.1.2 Techniki sztucznego zapłodnienia pozaustrojowego z przeniesieniem zarodka

Techniki sztucznego zapłodnienia pozaustrojowego z przeniesieniem zarodka (z ang. *in-vitro fertilisation - embryo transfer, IVF-EF*), wskazane są u chorych z jajowodowym czynnikiem niepłodności, z opornością na stymulację jajczkowania, nadmierną odpowiedzią na próbę stymulacji monoowulacji (więcej niż 3 pęcherzyki jajnikowe jednocześnie) oraz przy braku efektów inseminacji (Kuczyński 2012).

Etapy procesu wykonania zapłodnienia metodą IVF-ET schematycznie prezentuje poniższy wykres.

Wykres 1. Etapy zapłodnienia metodą *in-vitro* z przeniesieniem zarodka (IVF-ET).



W technice **IVF-ET** pozyskane po kontrolowanej stymulacji owulacji (z ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH*) komórki jajowe poddawane są selekcji, a następnie w odpowiednich warunkach fizykochemicznych, po 3-6 godzinach inkubacji, łączone są z zawiesiną przygotowanych plemników o koncentracji około 100 tys./ml. Po 72 godzinach dalszej inkubacji w warunkach mających odpowiadać środowiska wnętrza jajowodów dochodzi do rozwoju zarodków do etapu blastocysty. Po tym okresie oceniany jest potencjał rozwojowy zarodków oraz selekcja tych, które mają zostać przeniesione do jamy macicy (z ang. *Embryo Transfer, ET*). W zależności od wieku kobiety procesowi ET poddawane są 1 – 2 blastocysty (Kula 2011).

1.2.1.6.1.3 Docytoplazmatyczna iniekcja nasienia

Docytoplazmatyczna iniekcja nasienia (z ang. *intra-cytoplasmatic morphologically-selected sperm injection, ICSI*) plemnikami pobranymi z najądrzy jest metodą zapłodnienia pozaustrojowego stosowaną z wyboru w wypadku stwierdzenia azoospermii (Kuczyński 2012). Metoda ta polega na pobraniu gamet męskich bezpośrednio z najądrzy metodą mikrochirurgicznej punkcji (z ang. *Pericuteaneous Epididymis Sperm Aspiration, PESA*). Uzyskane w ten sposób komórki poddawane są selekcji, a następnie w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych, wstrzykiwane są bezpośrednio do oocytów uzyskanych w drodze stymulacji jajczkowania (Kula 2011, Zegers-Hochschild 2009, Kuczyński 2012). Reszta procesu jest analogiczna jak w klasycznej technice IVF-ET. Inne warianty ICSI różnią się źródłem pochodzenia plemników, które pozyskiwane mogą być prosto z nasienia lub drogą punkcji jądra (z ang. *testicular sperm aspiration, TESA*). Warto nadmienić, że przed zastosowaniem techniki ICSI wskazane jest wykonanie uzupełniającej diagnostyki genetycznej u mężczyzn, w tym ocena kariotypu oraz badanie chromosomu Y (Kuczyński 2012).

1.2.1.6.1.4 Stymulacja owulacji (z ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH*)

Zasadniczym elementem warunkującym możliwość zastosowania opisywanych wyżej technik wspomaganego rozrodu jest uzyskanie odpowiedniej liczby oocytów zdolnych do zapłodnienia. W tym celu stosowane są **farmakologiczne metody stymulacji owulacji, tzw. COH** (z ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*), po których metodą chirurgiczną pod kontrolą USG pobrać można odpowiednią liczbę komórek jajowych (Grygoruk 2013).

Kontrolowana stymulacja owulacji polega na wyhamowaniu naturalnej cyklicznej aktywności przysadki i jajników oraz zastosowaniu egzogennych substancji celem wywołania jednoczesnego rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych.

Powszechnie stosowanymi metodami indukcji owulacji są tzw. protokoły krótki oraz długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. Agoniści oraz antagoniści GnRH mają za zadanie wytłumienie odpowiedzi przysadki mózgowej na gonadotropiny (desensybilizację) i zahamowanie tym samym możliwości wyzwolenia piku LH, będącego sygnałem do owulacji. Czas desensytyzacji przysadki będącej wynikiem działania agonistów GnRH jest zależny od rodzaju agonisty i kryteriów jej rozpoznania – na ogół mieści się w przedziale 7 do 14 dni (Kuczyński 2005).

Z kolei stosowane we wszystkich protokołach gonadotropiny (zarówno oczyszczana ludzka HMG pozyskiwana z moczu kobiet po menopauzie, jak i rekombinowane rFSH) mają za zadanie stymulację wzrostu pęcherzyków jajnikowych w sytuacji zablokowania endogennego uwalniania gonadotropin.

Na zakończenie stymulacji, celem wywołania owulacji konieczne jest zastąpienie endogennego piku LH (który zablokowany jest dzięki desensytyzacji przysadki) bodźcem zewnętrznym, jakim jest wstrzyknięcie gonadotropiny (hCG). Optymalny moment podania hCG i tym samym wywołania owulacji wyznaczany jest przez osiągnięcie odpowiedniego rozmiaru pęcherzyka wiodącego, tj. co najmniej 17 mm średnicy w ocenie ultrasonograficznej (*Copperman 2013*).

Grupy leków stosowane w protokołach stymulacji zestawiono w tabeli poniżej.

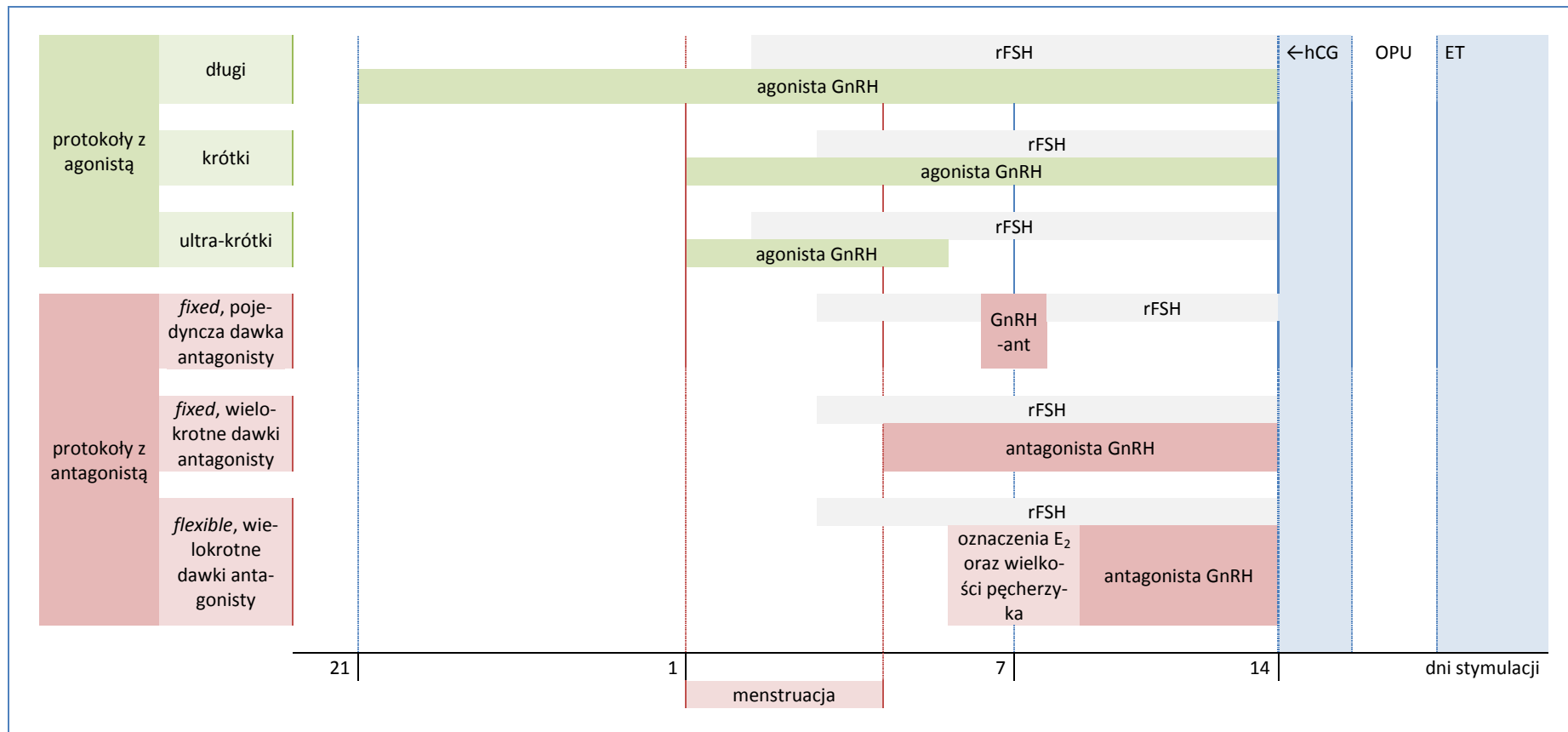
Tabela 6. Leki w protokołach stymulacji owulacji z ich nazwami handlowymi.

Grupa	substancja czynna	nazwa handlowa
agoniści GnRH	buserelina	Suprecur
	goserelina	Zoladex, Zoladex LA
	leuprorelina	Eligard, Leuprostin, Lucrin Depot,
	naferelina	Synarel, Synarella
	tryptorelina	Decapeptyl, Diphereline, Diphereline SR
antagoniści GnRH	cetoreliks	Cetrotide
	ganireliks	Orgalutran
rFSH	follitropin alfa	Gonal F, Pergoveris*
	follitropin beta	Puregon
HMG	ludzka gonadotropina menopauzalna	Menogon, Menopur, Merional
LH	lutropin	Luveris, Pergoveris*
lek o aktywności wyzwalającej pik LH	gonadotropina kosmówkowa (hCG)	Choragon 5000, Pregnyl
	rekombinowana gonadotropina kosmówkowa (rhCG)	Ovitrelle

* preparat łączony lutropiny z follitropiną alfa.

Na wykresie poniżej zestawiono protokoły stymulacji owulacji przy wykorzystaniu agonistów (GnRH-a) oraz antagonistów GnRH (GnRH-ant).

Wykres 2. Protokoły stymulacji owulacji z antagonistami oraz agonistami GnRH (na podstawie Marci 2013, zmodyfikowane).



Protokoły z agonistami Gn-RH

W **protokole krótkim** podawanie agonisty Gn-RH rozpoczyna się od 1. dnia cyklu miesięczkowego, natomiast gonadotropiny włącza się od dnia 2. i kontynuuje do końca fazy pęcherzykowej (*Kuczyński 2012*). Charakterystycznym zjawiskiem obserwowanym przy podawaniu agonisty Gn-RH jest tzw. *flare-up phenomenon*. Związany jest on z fizjologiczną funkcją GnRH i polega na endogennym uwalnianiu przez stymulowaną przysadkę gonadotropin (endogennych FSH i LH), które w kolejnych dniach ciągłej podaży GnRH ulega zmniejszeniu i w końcu zahamowaniu (desensybilizacja).

Szczególną postacią tej metody jest tzw. protokół **ultra-krótki**, w którym agonistów Gn-RH podaje się jedynie pomiędzy 2 a 5 dniem cyklu. Stymulacja FSH pozostaje w tym wariantcie bez zmian w stosunku do protokołu krótkiego i obejmuje całą fazę pęcherzykową cyklu (*Depalo 2012*).

W **protokole długim** agonistę GnRH wprowadza się do leczenia w połowie fazy lutealnej cyklu poprzedzającego, zaś gonadotropiny włącza się po desensybilizacji przysadki wcześniejszym leczeniem, po miesiączce, w fazie folikularnej (*Kuczyński 2012*). Zgodnie z informacjami odnalezionymi w literaturze, protokół długi jest najczęściej stosowanym spośród protokołów z agonistami (*Kuczyński 2005, Hayden 2008*)

Protokoły z antagonistami GnRH

W protokołach tego typu antagonistę GnRH, mający na celu zahamowanie endogennego wydzielania gonadotropin, wprowadzany jest od 6. dnia cyklu indukowanego gonadotropinami egzogennymi. Antagonista GnRH w takich protokołach również ma zabezpieczać przed powstaniem piku LH i wyzwoleniem owulacji.

Protokoły z antagonistą GnRH mogą przynieść korzyść pacjentkom narażonym na zwiększone niebezpieczeństwo rozwoju zespołu hiperstymulacji jajników (z ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS*, p.niżej), stanowiącego powikłanie COH (*Kuczyński 2012*).

Oceniany w niniejszym raporcie lek, cetoreliks, stosowany jest wyłącznie w protokołach z antagonistą. Warto zwrócić uwagę na fakt, że cetoreliks podawany może być w dwóch schematach dawkowania (*Badawy 2012*):

- **stałym** (z ang. *fixed*), w którym lek podawany jest jednorazowo około 5-6 dnia stymulacji FSH lub HMG albo stosowany jest w regularnych odstępach czasu od przez całą fazę pęcherzykową cyklu począwszy od 6-7 dnia cyklu;

- **dopasowanym** (z ang. *flexible*), w którym lek stosuje się również w fazie pęcherzykowej, ale dopiero po osiągnięciu założonego rozmiaru pęcherzyka wiodącego w ocenie ultrasonograficznej (14 mm średnicy pęcherzyka wiodącego) oraz odpowiedniego stężenia estradiolu (E₂). Taki sposób podawania antagonisty pozwala na skrócenie ekspozycji na lek oraz redukcję łącznej jego dawki.

Zalety i wady protokołów z agonistami lub antagonistami GnRH zestawiono w tabeli poniżej (Depalo 2012).

Tabela 7. Zalety i wady protokołów stymulacji z agonistami oraz antagonistami GnRH (wg Depalo 2012, zmodyfikowane).

	protokoły z agonistą GnRH		Protokół z antagonistą	
	długi	krótki i ultra-krótki	dawkowanie <i>fixed</i>	dawkowanie <i>flexible</i>
zalety	<ul style="list-style-type: none"> • stabilne i niskie stężenia LH oraz progesteronu w czasie stymulacji • supresja wydzielania endogennego FSH prowadząca do powstania kohorty małych pęcherzyków w momencie rozpoczęcia stymulacji FSH, powodująca zsynchronizowany rozwój pęcherzyków 	<ul style="list-style-type: none"> • brak nadmiernej supresji jajników • wyjściowe stymulacja receptorów GnRH i następne wydzielanie endogennych gonadotropin wzmacnia efekty podawania gonadotropin egzogennych 	<ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowa, odwracalna supresja wydzielania gonadotropin pozwalająca na uniknięcie zjawisk <i>flare-up</i> oraz regulacji w dół receptorów GnRH w przysadce (z ang. <i>down regulation</i>) • podjęcie IVF w trakcie naturalnego cyklu miesięcznego • raczej endogenne wzrost niż supresja FSH pomiędzy cyklami dająca mniejsze efektywne dawki leków i krótsze leczenie niż w przypadku agonistów 	<ul style="list-style-type: none"> • mniejsza łączna dawka antagonisty • kohorta pęcherzyków ma więcej czasu na rozwój, co daje większą liczbę pęcherzyków w środkowej części fazy pęcherzykowej (z ang. <i>mid-follicular phase</i>)
wady	<ul style="list-style-type: none"> • dłuższe i bardziej złożone protokoły stymulacji • nagła stymulacja wysokimi dawkami gonadotropin oraz hormonów steroidowych za sprawą zjawiska <i>flare-up</i> • głęboki hipostrogonizm za sprawą regulacji w dół receptorów GnRH (z ang. <i>down regulation</i>) • ryzyko powikłań (OHSS) 	<ul style="list-style-type: none"> • następstwa zjawiska <i>flare-up</i> w środkowej części fazy pęcherzykowej 	<ul style="list-style-type: none"> • wysokie międzycyklowe stężenia FSH prowadzące do wtórnej rekrutacji pęcherzyków a w następstwie niesynchroniczny rozwój pęcherzyków 	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie LH pozostaje bez supresji we wczesnej fazie pęcherzykowej prowadząc do wzrostu stężenia E₂
uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększona liczba pobranych oocytów • dodatkowe szanse na uzyskanie ciąży z zamrożonych zarodków • poprawa rutynowego schematu czasowego leczenia pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> • protokół z mikrodawkami agonisty GnRH jest użyteczny u pacjentek ze słabą odpowiedzią (z ang. <i>poor responders</i>) • podanie kilku mikrodawek analogu GnRH w badaniach pozwalało na osiągnięcie odpowiedniego uwalniania gonadotropin przy 	<ul style="list-style-type: none"> • więcej cykli IVF do wykonania w danym czasie • podjęcie stymulacji u pacjentek przed leczeniem przeciwnowotworowym (celem krioprezerwacji oocytów) 	<ul style="list-style-type: none"> • ułatwia dopasowanie schematu stymulacji do potrzeb pacjentki

protokoły z agonistą GnRH		Protokół z antagonistą	
długi	krótki i ultra-krótki	dawkowanie <i>fixed</i>	dawkowanie <i>flexible</i>
	uniknięciu efektów ubocznych klasycznych protokołów ze zjawiskiem <i>flare-up</i>		

W piśmiennictwie odnaleziono również informacje o dodatkowych protokołach stymulacji, jak np. z **cytrynianem klomifenu**, który znajduje zastosowanie u pacjentek < 30 r.ż., z niepłodnością nieznanego pochodzenia trwającą do 2-3 lat, u których planowane jest przeprowadzenie inseminacji domacicznej (Wołczyński 2011).

1.2.1.6.1.4.1 Stymulacja owulacji u pacjentek z grupy *poor responders*

Osobnym zagadnieniem są strategie stymulacji owulacji stosowane u pacjentek ze złą odpowiedzią na standardowe protokoły, tzw. *poor responders* (Badawy 2012).

Standardowy protokół *flare-up* polega na stosowaniu typowej dawki analogu GnRH jedynie przez pierwsze 3 dni cyklu. Z kolei **protokoły *flare-up* z niską dawką leku**, nazywane inaczej protokołami z „*mini-*” lub „*mikrodawkowaniem*”, wymagają zastosowania doustnych leków antykoncepcyjnych, po których przyjmuje się zmniejszone dawki (z ang. *diluted*) analogów GnRH 2 × dziennie. Po dwóch dniach takiego leczenia włączane są wysokie dawki gonadotropin. **Zmodyfikowane protokoły *flare-up*** polegają na zastosowaniu analogu GnRH w wysokiej dawce przez pierwsze 4 dni cyklu a następnie w zmniejszonej dawce, łącznie ze stymulacją hMG.

Inną metodą stymulacji u kobiet ze słabą odpowiedzią (z ang. *poor responders*), jest zastosowanie **protokołów z przerwaniem stosowaniem agonisty GnRH**. W takich przypadkach niewielkie dawki analogu GnRH podawane są od połowy fazy lutealnej cyklu, do momentu rozpoczęcia miesiączek lub zaraz po jej wystąpieniu. Metoda opiera się na założeniu, że niższe łączne dawki agonisty receptora GnRH powodują mniejszą supresję czynności jajników i tym samym ułatwiają ich stymulację (Badawy 2012).

Trzecią strategią stymulacji owulacji u chorych ze słabą odpowiedzią na klasyczne leczenie jest podawanie agonisty GnRH w protokole ze stopniową redukcją dawki (z ang. ***step-down regimen***). Leuprorelina jest w nich podawana w dawce 0,1 mg/d od 21 dnia cyklu poprzedzającego, natomiast z początkiem stymulacji gonadotropinami agonista GnRH podawany jest w zredukowanej dawce 0,05 mg/d (Badawy 2012).

Kolejną stosowaną metodą jest podawanie **agonistów GnRH w formie długodziałającej iniekcji (depot)** w 21. dniu cyklu, np. leuproreliny 3,75 mg s.c, zatem dawki większej niż łączna ilość leku w protokole klasycznym (*Badawy 2012*).

1.2.1.6.1.5 Rokowanie po zabiegach ART

W piśmiennictwie odnaleźć można informacje o dużej roli tzw. rezerwy jajnikowej (z ang. *ovarian reserve*), jako parametru pomagającego przewidzieć trudności przy próbie zajścia w ciążę, w tym przy zastosowaniu ART (*Bancsi 2003, Kwee 2007, Al-Azemi 2011*).

Ocena rezerwy jajnikowej dokonywana może być na podstawie szeregu parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych, takich jak podstawowe stężenie FSH (*Bancsi 2003*), objętość jajników w ocenie ultrasonograficznej (*Kwee 2007*), jak również stężenia AMH (z ang. *Anti-Müllerian Hormone*) oraz inhibiny B (*Al-Azemi 2011*).

Podstawowe stężenie FSH we krwi jest istotną informacją, pomagającą w podjęciu decyzji o próbie zajścia w ciążę przy pomocy ART (*Bancsi 2003*). Wysokie wartości tego parametru, tj. stężenie FSH na początku cyklu przekraczające 15 mIU/ml wskazują na prawdopodobieństwo niepowodzenia procedury in vitro, natomiast wartości z przedziału 10 do 15 mIU/ml oznaczają niską rezerwę jajnikową (*Abdalla 2004*). Znajduje to odzwierciedlenie w zapisach rządowego Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016, gdzie w kryteriach wykluczenia wymienia się (*MZ 20/03/2013*):

- stężenie FSH > 15 mU/ml w 2-3 dniu cyklu;
- poziom hormonu antymullerowskiego (AMH) < 0,5 ng/ml.

Niskie stężenia AMH również poprzez swoją korelację z ograniczeniem rezerwy jajnikowej stanowić może czynnik ryzyka niepowodzenia procedury zapłodnienia pozaustrojowego (*Bancsi 2003*).

1.2.1.6.2 Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)

Zespół hiperstymulacji jajników (z ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS*) jest groźnym, jatrogennym powikłaniem kontrolowanej stymulacji owulacji. Jego istotą są przesunięcia pomiędzy przestrzeniami płynowymi ustroju kobiety, prowadzące z jednej strony do gromadzenia bogatobiałkowego płynu w tzw. trzeciej przestrzeni (jama otrzewnowa, opłucnej), z drugiej do zagęszczania przestrzeni wewnątrznaczyniowej (*Shmorgun 2011*). Powikłanie to ma najczęściej charakter łagodny, samoograniczający, jednak w niektórych przypadkach prowadzi może nawet do śmierci pacjentki. Częstość występowania OHSS po podaniu egzogennych gonadotropin szacowana jest na 3-6%

wszystkich cykli IVF, przy czym ciężka postać schorzenia występuje u 0,1-2% pacjentek (*Shmorgun 2011*).

Patofizjologia OHSS jest nieodłącznie związana z działaniem wazoaktywnych peptydów, z których kluczową rolę przypisuje się naczyniowo-nabłonkowemu czynnikowi wzrostu (z ang. *Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF*). Podanie hCG niezbędne do wywołania owulacji po fazie stymulacji gonadotropinami powoduje gwałtowny wzrost ekspresji mRNA kodującego VEGF oraz receptor typu 2 dla VEGF (VEGFR-2), co z kolei wiąże się ze zwiększeniem przepuszczalności ściany naczyniowej. Klinicznie prowadzi to do rozwoju dolegliwości bólowych brzucha, duszności, przez niewydolność nerek aż po zgon spowodowany hipoperfuzją wielonarządową, w szczególności nerek, serca i mózgu (*Fiedler 2012, Shmorgun 2011*).

Typowo wyróżnia się postaci wczesną oraz późną OHSS. **Wczesna** postać występuje bezpośrednio po stymulacji hCG w fazie lutealnej cyklu, natomiast **późna** rozwija się we wczesnej ciąży i jest wywołana przez endogenną hCG produkowaną w łożysku (*Fiedler 2012*).

Podział OHSS ze względu na stopień ciężkości objawów zaprezentowano w postaci poniższej tabeli (za *Fiedler 2012*, zmodyfikowane).

Tabela 8. Klasyfikacja OHSS (wg *Fiedler 2012*).

stopień OHSS	cechy kliniczne	wyniki laboratoryjne
Łagodny	<ul style="list-style-type: none"> dyskomfort/bóle jamy brzusznej łagodne nudności/wymioty biegunka powiększenie jajników 	<ul style="list-style-type: none"> bez istotnych zaburzeń
Umiarkowany	<ul style="list-style-type: none"> cechy łagodnego OHSS oraz ultrasonograficzne cechy płynu w jamie otrzewnej 	<ul style="list-style-type: none"> podwyższony hematokryt (Hct > 41%) podwyższona leukocytoza (WBC > 5000) hyporoteinemia
Ciężki	<ul style="list-style-type: none"> cechy łagodnego i umiarkowanego OHSS oraz kliniczne objawy płynu w jamie otrzewnej wysięk w jamach opłucnowych nasilona duszność oliguria/anuria uciążliwe nudności/wymioty średniego stopnia ascites niskie ciśnienie krwi/CVP nagły wzrost masy ciała (> 1 kg/24h) omdlenia silne bóle brzucha zakrzepica żylna 	<ul style="list-style-type: none"> hemokoncentracja (Hct > 55%) WBC > 25 000 klirens kreatyniny < 50 ml/min kreatynina > 1,6 mg/dl Na⁺ < 135 mEq/l K⁺ > 5 mEq/l podwyższona aktywność enzymów wątrobowych
Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> anuria/ostra niewydolność nerek arytmia powikłania zakrzepowo-zatorowe wysięk osierdziowy masywne gromadzenie płynu w jamach opłuc- 	<ul style="list-style-type: none"> pogorszenie powyższych parametrów

stopień OHSS	cechy kliniczne	wyniki laboratoryjne
	nej	
	<ul style="list-style-type: none"> • zakrzepica tętnicza • zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) • sepsa 	

Co raz cięższe objawy OHSS oraz bardziej nasilone odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych pozwalają na rozpoznanie cięższych postaci OHSS i są alarmującym sygnałem, który powinien skutkować szybkim podjęciem leczenia (p. niżej).

Znanych jest szereg czynników ryzyka wskazujących na możliwość rozwoju OHSS, które podzielić można na tzw. pierwotne, będące cechami pacjentki oraz wtórne, związane z odpowiedzią jajników na zastosowaną stymulację. Poszczególne czynniki ryzyka wraz z punktami odcięcia wyników laboratoryjnych zestawiono w tabeli poniżej (Fiedler 2012).

Tabela 9. czynniki ryzyka rozwoju OHSS (wg Fiedler 2012).

czynnik ryzyka	punkt odcięcia
pierwotne czynniki ryzyka (związane z pacjentką)	
wysokie wyjściowe stężenie AMH	> 3,36 ng/ml (niezależny predyktor OHSS)
młody wiek	< 33 lata
wcześniej przeżyty OHSS	umiarkowane i ciężkie przebiegi, zwłaszcza z hospitalizacją
obraz policystycznych jajników w USG	> 24 pęcherzyków antralnych łącznie w obydwu jajnikach
wtórne czynniki ryzyka (związane z odpowiedzią jajników na stymulację)	
wysoka liczba średnich/dużych pęcherzyków	≥ 13 pęcherzyków ≥ 11 mm średnicy > 11 pęcherzyków ≥ 10 mm średnicy
wysokie i narastające gwałtownie stężenia E ₂ i wysoka liczba pęcherzyków	E ₂ 5 000 ng/L i/lub ≥ 18 pęcherzyków wskazujących na rozwój OHSS
liczba uzyskanych oocytów	> 11 wskazuje na ryzyko rozwoju OHSS
poziom VEGF	bd.
podwyższone stężenie inhibiny-B	podwyższone stężenie w 5. dniu stymulacji gonadotropinami, w dniu pobrania oocytów oraz 3 dni wcześniej
podawanie hCG celem podtrzymania fazy lutealnej	nie dotyczy
rozwój ciąży (wzrost endogennego wydzielania hCG)	nie dotyczy

Warto podkreślić, że czynnikiem ryzyka jest zwiększone wydzielanie estradiolu w odpowiedzi na stymulację hCG, nie zaś sam podwyższony poziom E₂.

Opracowanych zostało szereg metod, mających zapobiegać rozwojowi OHSS. Pierwszą z opisywanych metod, o najwyższej skuteczności, jest odstąpienie od indukcji owulacji (tj. podania hCG) w przypadku wystąpienia kilku czynników ryzyka rozwoju OHSS (*Fiedler 2012*). Drugą popularną metodą jest tzw. *coasting*, który polega na przerwaniu podawania egzogennych gonadotropin oraz przesunięciu w czasie podania hCG do momentu zmniejszenia stężeń E_2 do „bezpieczniejszego” poziomu, typowo około 3 000 pg/nL (*Fiedler 2012*). Kolejną strategią, mającą zabezpieczyć przed rozwojem OHSS jest dostosowanie indywidualnej dawki hCG, należy mieć jednak na uwadze że choć 3 300 IU wystarczało do wywołania owulacji, to już redukcja dawki do poziomu 2 000 IU powodowała brak skuteczności leczenia (*Fiedler 2012*).

Większość przypadków OHSS ma przebieg samoograniczający i ustępuje samoistnie w przeciągu kilku dni (*Fiedler 2012*). Objawy łagodne do umiarkowanych do mogą być leczone objawowo w warunkach ambulatoryjnych, pod warunkiem zastosowania odpowiednio częstej kontroli (*Fiedler 2012*). W przypadku rozpoznania OHSS nie należy stosować niesteroidowych leków przeciwzapalnych o działaniu przeciwplatekciowym z uwagi na ich niekorzystny wpływ na proces implantacji zarodka oraz ryzyko rozwoju niewydolności nerek. Celem zapobieżenia progresji postaci umiarkowanej do ciężkiej OHSS i hospitalizacji można rozważyć nakłucie zagłębienia maciczo-odbytniczego. Paracetneza tj. nakłucie jamy otrzewnej wykonać można jedynie u pacjentek hospitalizowanych. Należy zauważyć, że objawy ciężkiego lub krytycznego OHSS są wskazaniem do hospitalizacji oraz ścisłej obserwacji i nawadniania dożylnego. Odpowiednie nawodnienie jest podstawowym sposobem zapobiegania nadmiernemu zagęszczeniu krwi, prowadzącemu do zaburzeń perfuzji narządowej (*Shmorgun 2011*). Przy stwierdzeniu objawów ciężkiej postaci OHSS rozważyć należy wprowadzenie odpowiedniego leczenia przeciwkrzepliowego (*Shmorgun 2011*) a sama diagnostyka i leczenie powinny przebiegać w warunkach oddziału intensywnej terapii.

1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie ze wskazaniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, cetoreliks, dostępny pod postacią preparatu Cetrotide, wskazany jest w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu (*ChPL Cetrotide 2013*).

W ramach niniejszego raportu wyróżnić należy podgrupę pacjentek, która poza występowaniem zarejestrowanych wskazań do podania cetoreliksu **spełnia kryteria kwalifikacji** do realizowanego w warunkach polskich **Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego** (wiek do 40 lat i obecność wskazań do zastosowania zapłodnienia pozaustrojowego) przy braku występowania kryteriów wykluczenia z omawianego Programu (*MZ 20/03/2013*), w tym:

- bez możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów;
- obarczenie ryzykiem braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania lub z nieodpowiednią odpowiedzią na prawidłowo przeprowadzoną stymulację jajczkowania;
- z nawracającymi utratami ciąży;
- brakiem macicy lub jej wadami bezwzględnie uniemożliwiającymi donoszenie ciąży.

1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Celem oszacowania liczebności populacji, która posiada wskazania do podania cetoreliksu w trakcie COH przed planowanym pobraniem oocytów celem wykorzystania ich w trakcie procedur ART, dokonano przeglądu danych epidemiologicznych dostępnych w bazach informacji medycznej *Medline* przez *PubMed* oraz *EmBase*, jak również zasoby sieci Internet przez wyszukiwarkę *google.com*.

W toku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono szereg publikacji dotyczących populacji globalnej, krajów Europy (Wielkiej Brytanii, Francji), jak również te odnoszące się do warunków polskich (*Krasnodębski 2009, Milewski 2013, Sołtysiak 2008*).

W skali ogólnoświatowej problem niepłodności szacowany jest na 10 do 25% par starających się o dziecko (*Podolska 2011*). Podobne, choć nieco niższe szacunki podają autorzy publikacji *Kurzawa 2010*, zdaniem których niepłodność dotyka 13-15% par na całym świecie. Jednocześnie autorzy cytowanego opracowania podają informację, o liczbie 700 tys. do 1 miliona par, które wymagają zastosowania ART w warunkach polskich (*Kurzawa 2010*).

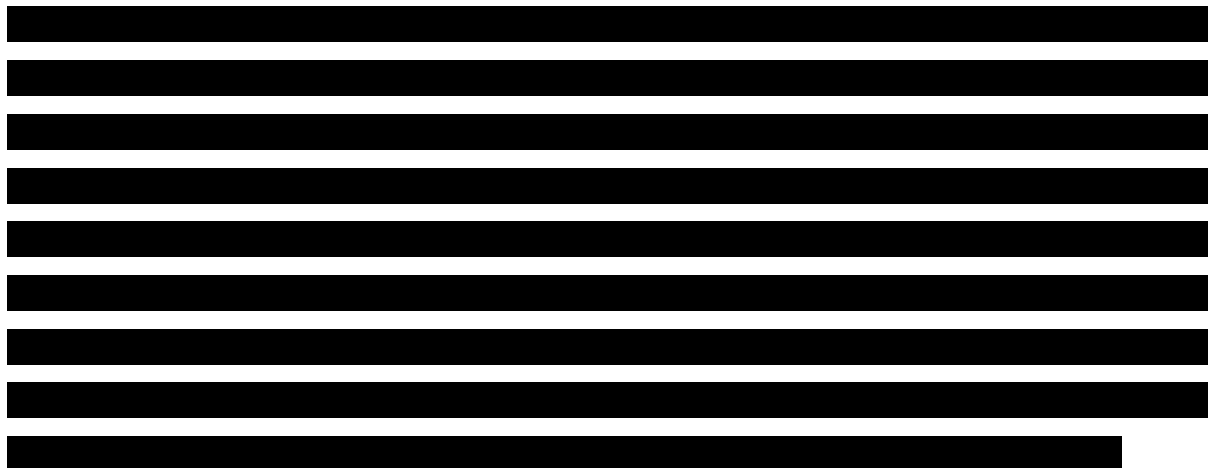
Podobne odsetki par dotkniętych problemem niepłodności podawane są dla populacji polskiej i mieszczą się w zakresie od 15% (*Milewski 2013*) do 18-20% (*Sanocka 2003, Krasnodębski 2009*). W liczbach bezwzględnych przekłada się to na liczbę około 1 miliona par w wieku rozrodczym (*Krasnodębski 2009, Milewski 2013, Sanocka 2003*).

Podobne dane prezentowane są w odniesieniu do populacji Francji, gdzie niepłodność dotyka około 16,4% par oraz Wielkiej Brytanii, w której problem niepłodności występuje u 17% par (*Milewski 2013*). Jest to informacja zbieżna z odnalezioną na stronach *NICE*, gdzie zdaniem autorów szacunkowo 1 na 7 heteroseksualnych par ma problem z poczęciem dziecka (*NICE 2013*).

Jednocześnie należy zauważyć, że procedury ART stosowane są jak dotychczas jedynie u nieznaczniego odsetka par, które zgłaszają problemy z poczęciem dziecka. Biorąc pod uwagę dane *ESHRE* raportowane przez Sekcję Płodności i Niepłodności PTG i dostępne pod adresem www.spin.org.pl, w warunkach polskich w roku 2011 zainicjowano 10 336 cykli stymulacji owulacji w celu zastosowania technik wspomaganego rozrodu.

W związku z uruchomionym od 1 lipca 2013 roku rządowym programem leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego powstał rejestr gromadzący dane dotyczące liczby uczestników programu oraz skuteczności stosowanej metody. Na stronach internetowych Ministerstwa Zdrowia

opublikowany został komunikat przedstawiający wstępne wyniki omawianego rejestru, informując jednocześnie o planowanej publikacji szerszego opracowania do końca stycznia 2014 r. W komunikacie stwierdzono, że w roku 2013 z rządowego programu zgłosiło się ponad 8 000 par, z których ponad 5500 zakwalifikowano do dalszych procedur programowych. Na 1. wizytę oczekuje 2348 par, natomiast **4583 pary** rozpoczęło już leczenie. W komunikacie podano informacje o 701 potwierdzonych klinicznie ciążach, zgłoszonych do Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji (MZ 2014).



1.5 Obecna praktyka kliniczna

Celem określenia obecnej najlepszej praktyki klinicznej, dotyczącej kontrolowanej hiperstymulacji jajników (z ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*, COH), dokonano przeglądu baz informacji medycznych *Medline* przez *PubMed* oraz *EmBase*, jak również zasobów sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki *google.com*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne postępowania leczniczego w COH sygnowane przez następujące organizacje:

- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG);
- Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTMR);
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu opisane w publikacji *Kuczyński 2012* w stymulacji mnogiego jajczkowania wymieniają protokoły krótki oraz długi z agonistami oraz protokół z antagonistami GnRH. Jednocześnie autorzy wytycznych wskazują, że u kobiet w starszym wieku, palących, lepsze wyniki uzyskuje się po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami oraz protokołów z antagonistami. Ten ostatni jest również wskazany do stosowania u pacjentek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju OHSS (*Kuczyński 2012*).

W dokumencie **European Society of Human Reproduction and Embryology** dotyczącym postępowania u kobiet z rozpoznaniem endometriozы eksperci informują o potencjalnej korzyści płynącej z zastosowania kontrolowanej stymulacji owulacji w połączeniu z IUI u pacjentek I/II stadium zaawansowania choroby (*ESHRE 2013*).

Eksperti **brytyjskiego NICE** w swoim stanowisku z lutego 2013 w przypadku zakwalifikowania pacjentki do wykonania procedur ART rekomendują stosowanie terapii mającej zapobiegać przedwczesnemu wyrzutowi hormonu luteinizującego (LH), zarówno pod postacią **protokołów z agonistami GnRH** jak również **protokołów z antagonistami**. Protokoły z agonistami powinny być proponowane jedynie pacjentkom z niskim ryzykiem rozwoju OHSS (*NICE 2013*).

1.5.1 Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego

Warto zwrócić uwagę na fakt, że w chwili powstawania niniejszego opracowania w warunkach polskich realizowany jest **Program Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016**. W obecnym kształcie programu, refundowane są wszelkie procedury związane z przeprowadzeniem zapłodnienia pozaustrojowego, jednak leki stosowane do stymulacji jajczkowa-

nia (COH), pozyskiwane są przez uczestników programu na zasadach wolnorynkowych, bez refundacji (MZ 20/03/2013).

Z Programu będą mogli skorzystać (MZ 20/03/2013):

- 1) pary, u których stwierdzono i potwierdzono dokumentacją medyczną, bezwzględną przyczynę niepłodności lub nieskuteczne zgodne z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do Programu, a kobieta w dniu zgłoszenia (pierwszej wizyty u realizatora) do Programu nie ukończyła 40-tego roku życia. Wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego obejmują:
 - a. czynnik jajowodowy:
 - i. u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów.
 - ii. u pacjentek zdyskwalifikowanych z powodu braku szansy na powodzenie leczenia operacyjnego niepłodności,
 - iii. u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po nieskutecznej operacji mikrochirurgicznej,
 - b. czynnik jajnikowy niepłodności: brak ciąży po co najmniej sześciu cyklach farmakologicznej indukcji jajczkowania,
 - c. endometrioza:
 - i. I, II stopień, tak jak w lit. d,
 - ii. III, IV stopień, tak jak w lit. a
 - d. niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (idiopatyczna):
 - i. u kobiet do ukończenia 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 24 miesiące,
 - ii. u kobiet powyżej 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 12 miesięcy;
 - e. czynnik męski:
 - i. w przypadku stwierdzenia gęstości plemników poniżej 3 mln/mi nasienia,
 - ii. w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy,
 - iii. w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 - 15 mln/mi nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 24 miesiące;
- 2) pacjenci z odroczonej płodnością z powodów onkologicznych oraz zakaźnych (osoby, u których w wyniku leczenia lub z innych powodów może dojść do utraty płodności w przyszłości).

Kryteria wykluczenia stanowią:

- 1) brak możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów;

- 2) potencjalne ryzyko braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania: (hormon folikulotropowy - FSH powyżej 15 mU/mL w 2-3 dniu cyklu lub hormonu antymullerowski AMH poniżej 0,5 ng/mL);
- 3) nieodpowiednia odpowiedź na prawidłowo przeprowadzoną stymulację jajczkowania, czego wyrazem był brak pozyskania komórek jajowych w 2 cyklach stymulacji;
- 4) nawracające utraty ciąży w tym samym związku;
- 5) wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży;
- 6) brak macicy.

1.6 Opis ocenianej interwencji Cetrotide® (cetoreliks)

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Cetrotide® (cetoreliks) u pacjentek w trakcie kontrolowanej hiperstymulacji jajników przed zabiegami wspomaganego rozrodu.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 28 sierpnia 2013 roku (*ChPL Cetrotide 2013*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall Londyn E14 9TP Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/100/001, EU/1/99/100/002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 13 kwietnia 1999, 13 kwietnia 2009r.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki hamujące uwalnianie gonadotropin.

1.6.3 Kod ATC

H01CC02.

1.6.4 Dostępne preparaty

Cetrotide 0,25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Cetrotide 3 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Cetoreliks jest antagonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *Luteinising Hormone Releasing Hormone* - LHRH). LHRH wiąże się z receptorami błonowymi komórek przysadki mózgowej. Cetoreliks konkuruje z endogennym LHRH o wiązanie z tymi receptorami. W wyniku takiego sposobu działania lek kontroluje wydzielanie gonadotropin (LH i FSH).

Cetoreliks hamuje wydzielanie LH i FSH przez przysadkę mózgową w sposób zależny od dawki.

Początek hamowania występuje natychmiast i utrzymuje się podczas kontynuowania leczenia, bez początkowego efektu stymulacji.

Cetoreliks opóźnia wyrzut LH u kobiet, a w konsekwencji owulację. U pacjentek poddanych stymulacji jajników czas działania cetoreliksu jest zależny od dawki. Oceniono, że po podaniu pojedynczej dawki 3 mg cetoreliksu działanie cetoreliksu utrzymywało się co najmniej przez 4 dni.

Czwartego dnia supresja wynosiła około 70%. Powtarzane wstrzyknięcia cetoreliksu w dawce 0,25 mg co 24 godziny będą podtrzymywały działanie cetoreliksu.

Zarówno u zwierząt jak i u ludzi antagonistyczne działanie cetoreliksu było w pełni odwracalne po zakończeniu leczenia.

Całkowita biodostępność cetoreliksu po podaniu podskórnym wynosi około 85%.

Klirens osoczowy i nerkowy wynosi odpowiednio 1,2 ml/min/kg mc. i 0,1 ml/min/kg mc. Objętość dystrybucji (Vd.) wynosi 1,1 l/kg mc. Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji po podaniu dożylnym i podskórnym wynosi odpowiednio około 12 godzin i 30 godzin, wskazując na absorpcję w miejscu podania. Cetoreliks podawany podskórnie w pojedynczych dawkach (0,25 mg do 3 mg) oraz podawany codziennie przez ponad 14 dni wykazuje kinetykę liniową.

1.6.6 Wskazania

Zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

W badaniach klinicznych preparat Cetrotide był stosowany razem z ludzką gonadotropiną menopauzalną (ang. Human Menopausal Gonadotropin - HMG), jednak doświadczenie z rekombinowanym hormonem folikulotropowym (ang. Follicle-Stimulating Hormone - FSH), chociaż jest ograniczone, sugerowało podobną skuteczność.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Cetrotide powinien być przepisywany wyłącznie przez specjalistę posiadającego doświadczenie w tej dziedzinie medycyny.

Pierwsze podanie preparatu Cetrotide powinno być wykonane pod nadzorem lekarza, w warunkach umożliwiających natychmiastowe leczenie reakcji alergicznych lub rzekomoalergicznych (w tym zagrażającej życiu anafilaksji). Kolejne wstrzyknięcie może być wykonane samodzielnie przez pacjentkę,

pod warunkiem, że została pouczona o objawach, które mogą wskazywać na nadwrażliwość, o skutkach tych objawów i konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej.

Zawartość 1 fiołki (0,25 mg cetoreliksu) podaje się raz dziennie, w odstępach 24-godzinnych, rano lub wieczorem. Zaleca się, aby po pierwszym podaniu pacjentka przebywała pod opieką lekarską przez 30 minut, dla pewności, że po wstrzyknięciu nie występują żadne reakcje alergiczne lub rzekomoalergiczne.

Cetrotide jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego w dolną część ściany jamy brzusznej.

Możliwe jest zminimalizowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia poprzez zmianę miejsc wstrzyknięcia opóźniając wstrzyknięcie w tym samym miejscu i powolne wstrzykiwanie produktu w celu ułatwienia stopniowego wchłaniania produktu.

Podanie poranne: Leczenie preparatem Cetrotide należy rozpocząć piątego lub szóstego dnia stymulacji jajników (około 96 do 120 godzin po rozpoczęciu stymulacji) gonadotropinami otrzymywanymi z moczu lub rekombinowanymi i kontynuować je przez czas leczenia gonadotropinami, włącznie z dniem indukcji owulacji.

Podanie wieczorne: Leczenie preparatem Cetrotide należy rozpocząć piątego dnia stymulacji jajników (około 96 do 108 godzin po rozpoczęciu stymulacji jajników) gonadotropinami otrzymywanymi z moczu lub gonadotropinami rekombinowanymi i kontynuować przez czas leczenia gonadotropinami, aż do wieczora w dniu poprzedzającym dzień indukcji owulacji.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów:

Nie ma wskazania do stosowania preparatu Cetrotide u dzieci lub pacjentów w podeszłym wieku.

1.6.8 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakiegokolwiek strukturalne analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. Gonadotropin-Releasing Hormone - GnRH), zewnątrzpochodne hormony peptydowe lub mannitol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża i laktacja.
- Kobiety po menopauzie.
- Pacjentki z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy podjąć specjalne środki ostrożności u kobiet z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi czynnych stanów alergicznych lub z potwierdzoną w wywiadzie predyspozycją do alergii. Leczenie preparatem Cetrotide nie jest wskazane u kobiet z ciężkim stanem alergicznym.

Podczas lub po stymulacji jajników może wystąpić zespół nadmiernej stymulacji jajników. To zdarzenie musi być uznane za ryzyko związane z procedurą stymulacji gonadotropinami.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników należy leczyć objawowo, np. zalecając pacjentce odpoczynek, dożylne podanie elektrolitów lub koloidów i leczenie heparyną.

Wspomaganie fazy lutealnej należy prowadzić zgodnie z praktyką stosowaną w danym ośrodku medycznym.

Dotychczasowe doświadczenie w stosowaniu preparatu Cetrotide podczas procedury powtarzanej stymulacji jajników jest ograniczone. Dlatego preparat ten może być stosowany w powtarzanych cyklach jedynie po starannej ocenie stosunku ryzyka do skuteczności.

Badania in vitro wykazały, że interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez cytochrom P450, glukuronizowanymi lub sprzęganymi w inny sposób, są mało prawdopodobne.

Jednakże, mimo że nie ma dowodów na występowanie interakcji z innymi produktami leczniczymi, w szczególności z powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi, gonadotropinami lub lekami powodującymi uwalnianie histaminy u podatnych pacjentów, nie można całkowicie wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Preparat Cetrotide nie jest przeznaczony do stosowania w czasie ciąży i laktacji.

Badania na zwierzętach wykazały, że cetoreliks wywiera zależny od dawki wpływ na płodność, zdolność do rozrodu i ciążę. Nie stwierdzono działania teratogennego po podaniu produktu leczniczego podczas wrażliwej fazy ciąży.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cetrotide nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili obecnej preparat Cetrotide nie jest refundowany ze środków publicznych w kontrolowanej hiperstymulacji jajników (MZ 25/10/2013).

1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania cetoreliksu w COH

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących stosowania cetoreliksu w protokołach stymulacji owulacji przeszukano doniesienia następujących organizacji oraz towarzystw naukowych:

- European Society of Human Reproduction and Embryology (*ESHRE*)
- National Institute of Health and Care Excellence (*NICE*)
- Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (*PTMR*)

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych wymieniających bezpośrednio cetoreliks, należy jednak zauważyć że brytyjska *NICE* w wytycznych diagnostyki i leczenia niepłodności zaleca zastosowanie agonistów lub antagonistów GnRH jako części protokołów stymulacji gonadotropinami przed planowaną procedurą IVF, podkreślając że procedury z wykorzystaniem stymulacji owulacji gonadotropinami cechuje wyższa skuteczność w porównaniu z procedurami IVF wykonanymi po cyklach naturalnych (*NICE 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: 12 stycznia 2014 r.

1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Cetrotide®

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest preparat Cetrotide (cetoreliks), antagonistą GnRH stosowany w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników (protokoły stymulacji z antagonistą GnRH), po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu (*ChPL Cetrotide 2013*). Przy doborze komparatorów przeprowadzono konsultacje z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2013*).

Wytyczne HTA (*AOTM 04/01/2010*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów ankietowanych w zrealizowanym na potrzeby niniejszego raportu badaniu, **najczęściej stosowanym agonistą GnRH** wykorzystywanym w protokołach stymulacji owulacji jest [Redacted] pozostali agoniści, tj. [Redacted] stosowane są o wiele rzadziej, a [Redacted] nie jest w ogóle stosowana (Aestimo 2013).

W analizie weryfikacyjnej przygotowanej dla [Redacted] w analogicznym do wnioskowanego wskazaniu (AOTM 142/2013), Agencja Oceny Technologii Medycznych powołując się na opinię ekspertów ankietowanych w sprawie obecnej praktyki klinicznej i doboru potencjalnych komparatorów gosereliny, przedstawiła zbieżną informację, że spośród agonistów GnRH najczęściej stosowanym lekiem jest [Redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe dane, zasadnym wydaje się przyjęcie **protokołów stymulacji (długi i krótki) z agonistą GnRH – [Redacted]**, jako drugiego komparatora dla cetoreliksu stosowanego w schematach stymulacji owulacji z antagonistami GnRH.

1.9 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

Protokoły stymulacji owulacji z antagonistami GnRH (██████████)

Protokoły stymulacji owulacji z antagonistami GnRH wymagają obok zastosowania antagonisty – ██████████, podawania również egzogennych gonadotropin (mających powodować wzrost pęcherzyków jajnikowych w sytuacji zahamowania ich endogennego wydzielania) oraz dawki hCG – niezbędnej do wywołania owulacji (brak endogennego piku LH).

Leki stosowane w schematach stymulacji owulacji z antagonistami nie są na chwilę powstawania niniejszego opracowania refundowane w warunkach polskich przy stosowaniu podczas technik wspomaganego rozrodu (MZ 23/12/2013).

Protokoły stymulacji z agonistami GnRH – długi i krótki (przedstawiciel agonistów – ██████████)

Protokoły stymulacji owulacji z agonistami GnRH podobnie jak protokoły z antagonistami, wymagają obok zastosowania antagonisty GnRH, podawania egzogennych gonadotropin oraz wyzwalającej owulację dawki hCG. ██████████

W chwili powstawania analizy żaden lek stosowany w schematach stymulacji owulacji z agonistą GnRH nie był w warunkach polskich refundowany przy zastosowaniu w technikach wspomaganego rozrodu (MZ 23/12/2013).

1.10 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny cetoreliksu

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTM 4/01/2010), w analizie klinicznej oceniane są efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe. W odniesieniu do procedur ART zasadniczym problemem w kontrolowanej stymulacji owulacji (COH) jest zapewnienie odpowiedniej liczby materiału do skutecznego przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego.

Na pierwszym etapie procedury IVF-ET szczególnie istotnym punktem końcowym wydaje się ocena liczby uzyskanych w wyniku stymulacji oocytów. We wszystkich schematach stymulacji owulacji (zarówno w protokołach z agonistami, jak również antagonistami GnRH) konieczne jest podawanie gonadotropin stymulujących wzrost pęcherzyków jajnikowych przy braku obecności endogennego bodźca, których łączna dawka również wydaje się być istotnym klinicznie punktem końcowym.

Drugim etapem procedury IVF-ET jest przeprowadzenie zapłodnienia pozaustrojowego. W tym aspekcie oceniony powinien zostać odsetek skutecznych zapłodnień komórek jajowych i liczba uzyskanych w ten sposób zarodków.

Ostatnim krokiem IVF-ET jest wprowadzenie zarodka do jamy macicy. Istotnymi punktami końcowymi ocenianymi w odniesieniu do tego etapu leczenia są częstość zagnieżdżeń zarodka i dalej – częstości występowania ciąży (klinicznych oraz trawających > 12 tyg.), ostatecznie – liczba żywych urodzeń. Istotnym elementem oceny skuteczności leczenia jest również analiza częstości niepowodzeń całej procedury, w tym częstość poronień, a także liczba ciąży mnogich.

Konieczna jest również ocena bezpieczeństwa stosowania cetoreliksu, w szczególności częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) oraz częstość reakcji bezpośrednio związanych z drogą podania leku (reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból, rumień).

1.11 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Cetrotide® stosowanego w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).*

Dane na temat refundacji leku leku Cetrotide odnaleziono na stronach francuskiej HAS oraz australijskiej PBAC.

W swoim dokumencie datowanym na 27 stycznia 2010 francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dla preparatu Cetrotide we wskazaniu rejestracyjnym przy 100% stopie refundacji leku (HAS 2010).

Podobnie eksperci australijskiej agencji PBAC w stanowisku z lipca 2010 roku wydali pozytywną rekomendację dla cetoreliksu w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych stymulacji owulacji przed pobraniem oocytów do zastosowania w technikach wspomaganego rozrodu (PBAC 2010).

Data ostatniego wyszukiwania: 12 stycznia 2014 r.

1.12 Zakres analiz

1.12.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cetoreliksu (Cetrotide). Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – kobiety z niepłodnością, poddane kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – cetoreliks (Cetrotide) stosowany w ramach protokołu stymulacji owulacji przy użyciu egzogennych gonadotropin (protokół z antagonistą), w dawkach zalecanych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – [REDACTED] – antagonistą GnRH, w skojarzeniu z gonadotropinami (protokół z antagonistą) oraz protokół z agonistą (krótka lub długa) z użyciem [REDACTED] (agonista GnRH) w skojarzeniu z gonadotropinami;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – liczba pobranych oocytów, częstość przerwania procedury hiperstymulacji, zużycie gonadotropin, odsetek zapłodnień i implantacji, odsetek ciąży klinicznych i trwających, odsetek urodzeń żywych, odsetek poronień, częstość występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), ocena bezpieczeństwa.

Ze względu na potencjalne różnice pomiędzy schematami dawkowania cetoreliksu (*single vs multiple* oraz *fixed vs flexible*) należy uwzględnić również badania z randomizacją bezpośrednio je porównujące i przeprowadzić dodatkową analizę.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.12.2 Analiza ekonomiczna

Przy ustaleniach dotyczących zakresu analizy ekonomicznej przeprowadzono konsultacje z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2013).

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Cetrotide® w populacji docelowej określonej we wniosku, tj. pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników przed pobraniem oocytów i zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu.

W rozpatrywanym wskazaniu obecnie nie są refundowane żadne technologie medyczne, dlatego w analizie ekonomicznej należy uwzględnić technologie najczęściej stosowane mimo ich pełnej odpłatności dla pacjentów. Ponieważ stosowanie cetoreliksu jest tylko jednym z elementów procedury COH, w analizie należy porównywać ze sobą raczej całe protokoły (analogi GnRH + gonadotropiny + pozostałe leki), niż tylko same analogi GnRH. Zaleca się wybór najczęściej stosowanych protokołów w oparciu o obowiązujące wytyczne lub opinie ekspertów, np. protokół z antagonistą vs protokół długi z agonistą GnRH. Należy przyjąć założenie, że wszystkie leki wchodzące w skład protokołów będą refundowane, gdyż refundacja tylko wybranych elementów protokołu, nie zwiększała by znacząco dostępności tych leków (koszty terapii nadal pozostawałyby wysokie).

Należy oczekiwać, że skuteczność analizowanych schematów COH będzie podobna. Jeżeli zostanie to potwierdzone w analizie efektywności klinicznej, analiza ekonomiczna powinna mieć kształt analizy minimalizacji kosztów. W analizie należy porównać koszty związane ze stosowaniem wybranych protokołów COH (pojedynczy cykl), przyjmując założenia dotyczące refundacji pozostałych, obecnie nie refundowanych preparatów (████████ gonadotropiny).

W ocenie skuteczności należy właściwie wybrać punkty końcowe, na podstawie których będzie wykonane wnioskowanie. W analizowanym problemie decyzyjnym standardowa ocena przeżycia w chorzyznie dożywotnym, z oceną użyteczności, może być niewłaściwa lub trudna do wykonania. W przy-

padku konieczności wykonania pełnej analizy ekonomicznej (z oceną różnic w efektach zdrowotnych), bardziej właściwa będzie raczej ocena kosztów efektywności, przy miarach efektów innych, niż przeżycie całkowite (np. porównanie częstości uzyskiwanych ciąż, lub urodzeń).

W ocenie kosztów porównywanych protokołów COH należy wziąć pod uwagę zużycie zasobów (poszczególnych leków) z badań klinicznych, jeśli to możliwe, w postaci średnich z oszacowaniem zakresu zmienności. W przypadku wykonywania analizy minimalizacji kosztów, należy przyjąć horyzont czasowy obejmujący zastosowanie jednego protokołu COH (21 dni). W takim przypadku nie będzie konieczne przeprowadzenie dyskontowania kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

1.12.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system powinna obejmować porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy. Scenariusz aktualny powinien obrazować wydatki związane ze stosowaniem protokołów COH w chwili obecnej (brak refundacji analogów GnRH i gonadotropin), kiedy koszty z tym związane w całości ponoszą pacjenci. W scenariuszu nowym natomiast, należy przyjąć, że wszystkie leki stosowane w ramach protokołów będą refundowane ze środków publicznych.

W Analizie należy oszacować częstości stosowania poszczególnych typów protokołów COH i koszty całkowite obliczyć jako średnią ważoną kosztów poszczególnych protokołów, uwzględniając obie zdefiniowane perspektywy (PPP i PPP+P).

W analizie należy oszacować prognozowane zapotrzebowanie na rozpatrywane zastosowania protokołów COH oraz liczebność populacji docelowej. Dopuszczalne jest oparcie oszacowań łącznych kosztów stosowania badanych interwencji bezpośrednio na zużyciu zasobów (np. liczbie zastosowań COH), z pominięciem etapu kalkulacji liczby pacjentów (par). Analiza wpływu na budżet powinna

uwzględniać niepewność oszacowań związanych z prognozowanym zużyciem preparatów uwzględnionych w analizie, w ramach wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

Należy przeprowadzić analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne związane z finansowaniem wnioskowanej terapii.

W przypadku, gdy BIA wykaże wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego, należy wykonać dodatkowo analizę racjonalizacyjną, przedstawiającą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

2 Piśmiennictwo

- Abdalla 2004** Abdalla H, Thum M. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human reproduction (Oxford, England)*2004;19(4):893–8.
- Abrao 2013** Abrao M, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2013. e-pub ahead of print
- Aestimo 2013** Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R. Leczenie niepłodności w Polsce. Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych. Kraków 2013.
- Al-Azemi 2011** Al-Azemi M, Killick S, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, et al. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Human reproduction* 2011;26(2):414–22.
- AOTM 2013** Sposób oceny wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków wspomagających leczenie niepłodności. AOTM-OT-0763-18(2)/AB_AZa/2013 z dnia 02 sierpnia 2013 r.
- AOTM 142/2013** Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-13/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu produktu leczniczego Zoladex (Goserelina), implant podskórny 3,6 mg 1 amp-strzyk.
Dostępne online: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-142-2013/142-2013-awa>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2013 r
- AOTM 4/01/2010** Zarządzenie nr 1/2010 prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1_04_012010.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 listopada 2013 r.
- Bablok 2011** Bablok L, Dziadecki W, Szymusik I, Wolczynski S, Kurzawa R, Pawelczyk L, i in. Patterns of infertility in Poland - multicenter study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(6):799–804.
- Bączkowski 2012** Bączkowski T, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych. *Przewodnik lekarza* 2012; 15(1), 154-158.
- Badawy 2012** Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman E. Strategies for Pituitary Down-regulation to Optimize IVF/ICSI Outcome in Poor Ovarian Responders. *Journal of reproduction & infertility*2012;13(3):124–30.
- Bancsi 2003** Bancsi L, Broekmans F, Mol B, Habbema J, te Velde E. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and sterility*2003;79(5):1091–100.
- ChPL Diphereline SR 2010** Diphereline SR 3,75; 3,75 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań – charakterystyka produktu leczniczego z dnia 10 sierpnia 2010 roku.
Dostępne online pod adresem: http://leki.urpl.gov.pl/files/Diphereline_SR_3_75.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014
- ChPL Orgalutran 2013** Orgalutran -EMA/H/C/000274 -II/0025. Orgalutran. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 11 marca 2013 r.
Dostępne online pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000274/human_med_000960.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Data ostatniego dostępu: 12 listopada 2013 r.

- Copperman 2013** Copperman A, Benadiva C. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E. 2013. p. 20.
- Depalo 2012** Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E2012;10:26.
- EAU 2010** G.R. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C Guidelines on Male Infertility.
- ESHRE 2013** ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. September 2013.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.eshre.eu/~media/Files/ESHRE%20guideline%20on%20endometriosis%202013%20v1.pdf>
Data ostatniego dostępu: 11 grudnia 2013 r.
- Grygoruk 2013** Grygoruk C, Mrugacz G, Grusza M, Ratomski K, Stasiewicz-Jarocka B, Pietrewicz P. Wpływ stanu czynnościowego jajników na wyniki kontrolowanej hiperstymulacji hormonalnej. *Pol. Merk. Lek.* 2013; (34): 324-328.
- HAS 2010** Commission De La Transparence Avis 27 janvier 2010. Cetrotide 0,25 mg, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 1 flacon (CIP : 351 779-0) Cetrotide 3 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Boîte de 1 flacon (CIP : 351 781-5).
Dostępne online pod adresem:
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/cetrotide_-_ct-7478.pdf
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2013 r.
- Hayden 2008** Hayden C. GnRH analogues: applications in assisted reproductive techniques. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*2008;159 Suppl 1:S17–25.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Krasnodębski 2009** Krasnodębski J, Ćwiklicki J. Zapłodnienie pozaustrojowe – temat nadal aktualny. *Ginekologia Praktyczna* 2009; 17(1) 36-39.
- Kuczyński 2005** Kuczyński W Kontrolowana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny. *Gin Prakt* 2005; 84, 4: 73-77.
- Kuczyński 2005** Kuczyński W. Kontrololwana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny. *Ginekologia Praktyczna* 2005; 84, 4: 73-77
- Kuczyński 2012** Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawelczyk L, Poreba R, Radowicki S, i in. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności. *Ginekol Pol.* 2012;83(2):149–54.
- Kula 2011** Kula K. Słowikowska-Hilczer (red.). *Techniki wspomaganego rozrodu. W Medycyna rozrodu z elementami seksuologii*. Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Łódź 2011.
Dostępne online pod adresem: <http://www.andrologia->

- eaa.umed.lodz.pl/dokumenty/Medycyna%20Rozrodu%20z%20Seksuologia%20011%20skrypt.pdf
 Data ostatniego dostępu: 31 października 2013 r
- Kurzawa 2010**
 Kurzawa R, Kaniewska D, Bączkowski T. Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny. Przewodnik Lekarza 2010; 2: 149-152.
- Kwee 2007**
 Kwee J, Elting M, Schats R, McDonnell J, Lambalk C. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. Reproductive biology and endocrinology : RB&E. 2007. p. 9.
- Liu 2011**
 Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. [Internet]. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada . 2011. p. 1165–75.
- Macer 2013**
 Macer M, Taylor H. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstetrics and gynecology clinics of North America 2012;39(4):535–49.
- Marci 2013**
 Marci R, Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Soave I, Marra E, et al. GnRH antagonists in assisted reproductive techniques: a review on the Italian experience. [Internet]. European review for medical and pharmacological sciences. 2013. p. 853–73
- Milewski 2013**
 Milewski R, Milewska AJ, Czerniecki J, Leśniewska M, Wołczyński S. Analiza profilu demograficznego pacjentów leczonych z powodu niepłodności metodami rozrodu wspomaganego w latach 2005-2010. Ginekol Pol 2013; 84(07):609-614
- MZ 02/04/2012**
 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.
- MZ 20/03/2013**
 Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016. Warszawa 20 marca 2013 r.
 Dostępne online po adresie
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_leczenieniaplodnosc_20032013.pdf
 Data ostatniego dostępu: 12 listopada 2013 r
- MZ 2014**
 Komunikat na stronach Ministerstwa Zdrowia. Program in vitro – 701 ciąży potwierdzonych klinicznie.
 Dostępne online pod adresem:
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=033121>
 Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014 r.
- MZ 23/12/2013**
 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
 Dostępne online pod adresem:
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=033091>
 Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014 r.
- NICE 2013**
 Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline 156.
 Dostępne online pod adresem:

<http://guidance.nice.org.uk/CG156/NICEGuidance/pdf/English>

Data ostatniego dostępu: 11 grudnia 2013 r.

PBAC 2010

Dostępne online pod adresem:

<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-07/positive-recommendations>

Data ostatniego dostępu 13 grudnia 2013 r.

Podolska 2011

Podolska M, Bidzan M. Niepłodność jako problem psychologiczny. Ginekol Pol. 2011, 82, 44-49.

Shmorgun 2011

Shmorgun D, Claman P, Gysler M, Hemmings R, Cheung A. The Diagnosis and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. joint SOGC-CFAS clinical practice guideline. J Obstet Gynaecol Can 2011;33(11):1156–1162.

Dostępne online:

http://www.jogc.com/abstracts/full/201111_SOGCClinicalPracticeGuidelines_1.pdf

Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014 r.

Sołtysiak 2008

Sołtysiak E. Niepłodność kobieca. Wyniki badania histerosalpingografii u kobiet w województwie mazowieckim, leczonych z powodu niepłodności. Gin Prakt. 2008; 1: 32-25.

Teede 2010

Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC 2010;8:41.

WHO 2010

WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen.

Dostępne online pod adresem:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf

Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014

Wilkes 2009

Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A and Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. Family Practice 2009;26: 269–274.

Wołczyński 2011

Wołczyński S, Radwan M (red). Algorytmy diagnostyczno – lecznicze w zastosowaniu do niepłodności.

Dostępne online pod adresem:

http://rozrodczosc.pl/ptmr/uploads/docs/Algorytmy_w_nieplodnosci_06_05_2011.pdf

Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2013 r.

Zegers-Hochschild 2009

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, i in. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril. 2009;92(5):1520–4.

Załączniki

Rozdział

III

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3 Spis tabel

Tabela 1. Przyczyny niepłodności kobiecej w warunkach polskich (Bablok 2011).	11
Tabela 2. Określenia stosowane w odniesieniu do seminogramu (WHO 2010).	16
Tabela 3. Ocena ruchu plemników (WHO 2010).	16
Tabela 4. Stopień aglutynacji nasienia (WHO 2010).	16
Tabela 5. Zakresy prawidłowych parametrów seminogramu (EAU 2010).	17
Tabela 6. Leki w protokołach stymulacji owulacji z ich nazwami handlowymi.	21
Tabela 7. Zalety i wady protokołów stymulacji z agonistami oraz antagonistami GnRH (wg Depalo 2012, zmodyfikowane).	24
Tabela 8. Klasyfikacja OHSS (wg Fiedler 2012).	27
Tabela 9. czynniki ryzyka rozwoju OHSS (wg Fiedler 2012).	28
Tabela 10. [REDACTED]	43

3.4 Spis wykresów

Wykres 1. Etapy zapłodnienia metodą <i>in-vitro</i> z przeniesieniem zarodka (IVF-ET).....	19
Wykres 2. Protokoły stymulacji owulacji z antagonistami oraz agonistami GnRH (na podstawie Marci 2013, zmodyfikowane)	22