

Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Analiza kliniczna



Warszawa 2013

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	11
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
2 CEL ANALIZY	15
3 METODYKA	16
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	16
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	17
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	18
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	18
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	18
3.6 Metody syntezy danych.....	19
4 WYNIKI	21
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	21
4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej.....	21
4.1.2 Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	22
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	23
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	25
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	25
4.2.3 Opis populacji.....	29
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych	32
4.3 Ocena skuteczności	33



4.4 Ocena bezpieczeństwa	35
<hr/>	
<hr/>	
<hr/>	
6.1 Dostępne dane i zastosowane metody	39
6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	40
<hr/>	
<hr/>	
6.2.3 Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA	41
6.3 Wyniki innych analiz	43
6.3.1 Wytyczne praktyki klinicznej.....	43
6.3.2 Przeglądy systematyczne.....	43
7 WNIOSKI	44
8 ANEKS	45
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 23.07.2013.....	45
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w bazie EMBASE na dzień 23.07.2013	46
8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w bazie Cochrane, na dzień 23.07.2013	47
8.4 Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu	48
8.5 Lista badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego	49
8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzućenia.....	49
8.7 Badania kliniczne w toku dotyczące ganireliksu w leczeniu niepłodności (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled- Trials.com).....	54
8.8 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).	

8.9 Opis protokołów kontrolowanej stymulacji owulacji zastosowanych w odnalezionych badaniach klinicznych 58

8.10 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. 62

[REDACTED]

8.11.1 Metodologia i wiarygodność badań 63

8.11.2 Opis populacji 67

8.11.3 Zestawienie punktów końcowych 70

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.14 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy 84

8.14.1 Badania włączone do głównej analizy 84

8.14.2 Badania włączone do analizy dodatkowej 88

8.15 Kryteria oceny według GRADE 92

[REDACTED]

SPIS TABEL 96

SPIS RYCIN 98

PIŚMIENNICTWO 99

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ART	techniki wspomaganego rozrodu (ang. <i>Assisted Reproduction Techniques</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
COH	kontrolowana hiperstymulacja jajników (ang. <i>Controlled Ovarian Hyperstimulation</i>)
ESHRE	Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ang. <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>)
FSH	hormon folikulotropowy/ folikulotropina (ang. <i>Follicle Stimulating Hormone</i>)
rFSH	rekombinowana ludzka folikulotropina (ang. <i>Recombinant Follicle Stimulating Hormone</i>)
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę/gonadoliberyna (ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
hCG	gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human Chorionic Gonadotropin</i>)
hMG	menotropina, ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. <i>human Menopausal Gonadotropin</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe (ang. <i>In Vitro Fertilization</i>)
IUI	inseminacja domaciczna (ang. <i>Intrauterine Insemination</i>)
LH	hormon luteinizujący/lutropina (ang. <i>Luteinizing Hormone</i>)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OHSS	zespół hiperstymulacji jajników (ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i>)
PCOS	zespół wielotorbielowatych jajników, zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Niepłodność wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) to choroba układu rozrodczego określona jako niezdolność do zajścia w ciążę pomimo co najmniej 12 miesięcy regularnego współżycia seksualnego, bez stosowania środków antykoncepcyjnych.

Według oszacowań Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego niepłodność w Polsce dotyczy około 1,5 mln par w wieku reprodukcyjnym, z których około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu (Orgalutran®) stosowanego w celu zapobiegania przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego (LH) u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu w bazach: Medline, Embase, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ganireliksu na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

[Redacted text]

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej stymulacja jajników przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego jest postępowaniem, które zapewnia optymalną szansę na ciążę. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w stymulacji mnogiego jajczkowania stosuje się: protokół krótki z agonistami GnRH, protokół długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. Wytyczne nie wskazują na większą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego nad innymi, jak również nie wymieniają konkretnych preparatów agonistów i antagonistów GnRH jako zalecanych w stymulacji hiperowulacji.

[Redacted text]

Wnioski

[Redacted text]

[Redacted text block]

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis populacji docelowej oraz analizowanej interwencji przedstawiono w dokumencie [REDACTED]

[REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2013.

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu (Orgalutran®) stosowanego w celu zapobiegania przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.

[Redacted text block]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie [Redacted]
[Redacted]
[Redacted] Analiza problemu decyzyjnego.
Warszawa 2013.

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	Kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.
Interwencja	Ganireliks (Orgalutran®) podawany podskórnym w dawce 0,25 mg/dobę.
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego badań pierwotnych, u kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących ganireliksu oraz wytycznych praktyki klinicznej leczenia niepłodności:

- Medline (PubMed): do 23.07.2013,
- Cochrane Library: do 23.07.2013;
- Embase: do 23.07.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
 - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
 - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>).
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Przegląd pełnych tekstów i kwalifikację badań do analizy klinicznej przeprowadziło trzech badaczy [REDACTED].

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

Metoda badania: prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych;

Populacja: kobiety ze wskazaniami do kontrolowanej stymulacji jajników w technikach wspomaganego rozrodu (ART);

Rodzaj interwencji: ganireliks (Orgalutran®);

[REDACTED]

[REDACTED]

Stan publikacji: badania opublikowane w formie pełnotekstowej,

Ograniczenia językowe: publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

3.3 Kryteria wykluczenia badań

<i>Metodyka badania:</i>	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe;
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;
<i>Stan publikacji</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji, raporty badań klinicznych.

3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.4) przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.10).² Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania;
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*);
- udziału sponsora;
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM z 2009 roku* (Tab. 2).

Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań [REDACTED] analizowano w przeliczeniu na liczbę pacjentek zrandomizowanych. [REDACTED]

W pozostałych przypadkach wartości

współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy raportowano w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzono metaanalizę skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu zgodnie z zaleceniami QUOROM.³ Korzystano z programu RevMan wersja 5.0.21.⁴ Metaanalizę wyników przeprowadzono zgodnie z nazewnictwem punktów końcowych, stosowanym w badaniach klinicznych.



W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku, gdy badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji, obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat, NNT*).

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych do opracowania włączono [REDACTED] obowiązujących zasad terapeutycznych leczenia niepłodności [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku wyszukiwania aktualnie obowiązujących zasad terapeutycznych leczenia niepłodności odnaleziono:

- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (2011, 2012);^{1,5}
- Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE, 2008);⁶
- Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2013);⁷
- Wytyczne Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, 2008).⁸

Zgodnie z powyższymi opracowaniami stymulacja jajników podczas leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego jest postępowaniem, które zapewnia optymalną szansę na ciążę. Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane ze względu na niską szansę powodzenia procedury. W prostych technikach rozrodu wspomaganego medycznie (inseminacja domaciczna) większą szansę na ciążę można uzyskać po łagodnej stymulacji jajników i dojrzewaniu maksymalnie dwóch, trzech pęcherzyków jajnikowych. W przypadku uzyskania więcej niż trzech dojrzałych pęcherzyków nie należy przeprowadzać inseminacji ze względu na zwiększone ryzyko ciąży mnogiej.

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są następujące protokoły stymulacyjne:

- protokół krótki z agonistami GnRH,
- protokół długi z agonistami GnRH,
- protokół z antagonistami GnRH.

Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wybór protokołu stymulacyjnego jest sprawą indywidualną i powinien być podjęty po analizie m.in.: wieku pacjentki, rezerwy jajnikowej, świadomo-

ści pacjentki o korzyściach i wadach proponowanego protokołu, przewidywanej szansy na ciążę, ewentualnych wyników poprzednich stymulacji i czynników ekonomicznych.

Szczegółowe rekomendacje dotyczące stymulacji owulacji w leczeniu niepłodności przedstawiono w dokumencie [redacted] *Ganireliks (Orgalutran®) w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Analiza problemu decyzyjnego.* [redacted]

4.1.2 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

Do dnia 23.07.2013 r. zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa antagonistów GnRH (ganireliks, cetroreliks) w porównaniu z agonistami GnRH stosowanymi wg długiego protokołu w kontrolowanej stymulacji owulacji (Al-Inany 2011). Przegląd został przygotowany przez grupę Cochrane Collaboration. W procesie wyszukiwania badań klinicznych autorzy powyższego opracowania korzystali z baz: Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Specialised Register, Central, Medline, Embase (data odcięcia 04.2010), jak również z referencji odnalezionych publikacji oraz abstraktów konferencyjnych z kongresów m.in. Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE), Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (ASRM). Poszukiwano publikacji z randomizowanych badań klinicznych porównujących protokoły z użyciem antagonistów z protokołami z użyciem agonistów w stymulacji do zapłodnienia pozaustrojowego IVF lub ICSI. Selekcję badań, ekstrakcję i analizę danych przeprowadziło niezależnie dwóch badaczy. W procesie selekcji badań do przeglądu włączono 42 RCT. W 14 włączonych badaniach ocenianą interwencją był ganireliks. Wyniki powyższego przeglądu dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego z metaanalizą.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych ganireliksu	Wyniki i wnioski z opracowania
Al Inany 2011 ⁹	IA	14	<p>Nie wykazano znamiennej różnicy między ganireliksem a leuproreliną pod względem odsetka żywych urodzeń w badaniu przeprowadzonym z udziałem 80 pacjentek (OR=0,65; 95%CI: 0,26; 1,62; p=0,36).</p> <p>Nie wykazano znamiennej różnicy między ganireliksem a agonistami GnRH (łącznie: tryptorelina, busarelina, leuprorelina, nafarelina) pod względem odsetka ciąż w toku (OR=0,88, 95%CI: 0,74; 1,06; p=0,17; I²=0,0%). Odsetek ciąż w toku raportowano w 12 badaniach, w których wzięło udział 2722 pacjentek.</p>

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w innych językach niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Odnaleziono 62 publikacje, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1. W wyniku oceny pełnych tekstów odrzucono 52 publikacje, które zestawiono w aneksie 8.6

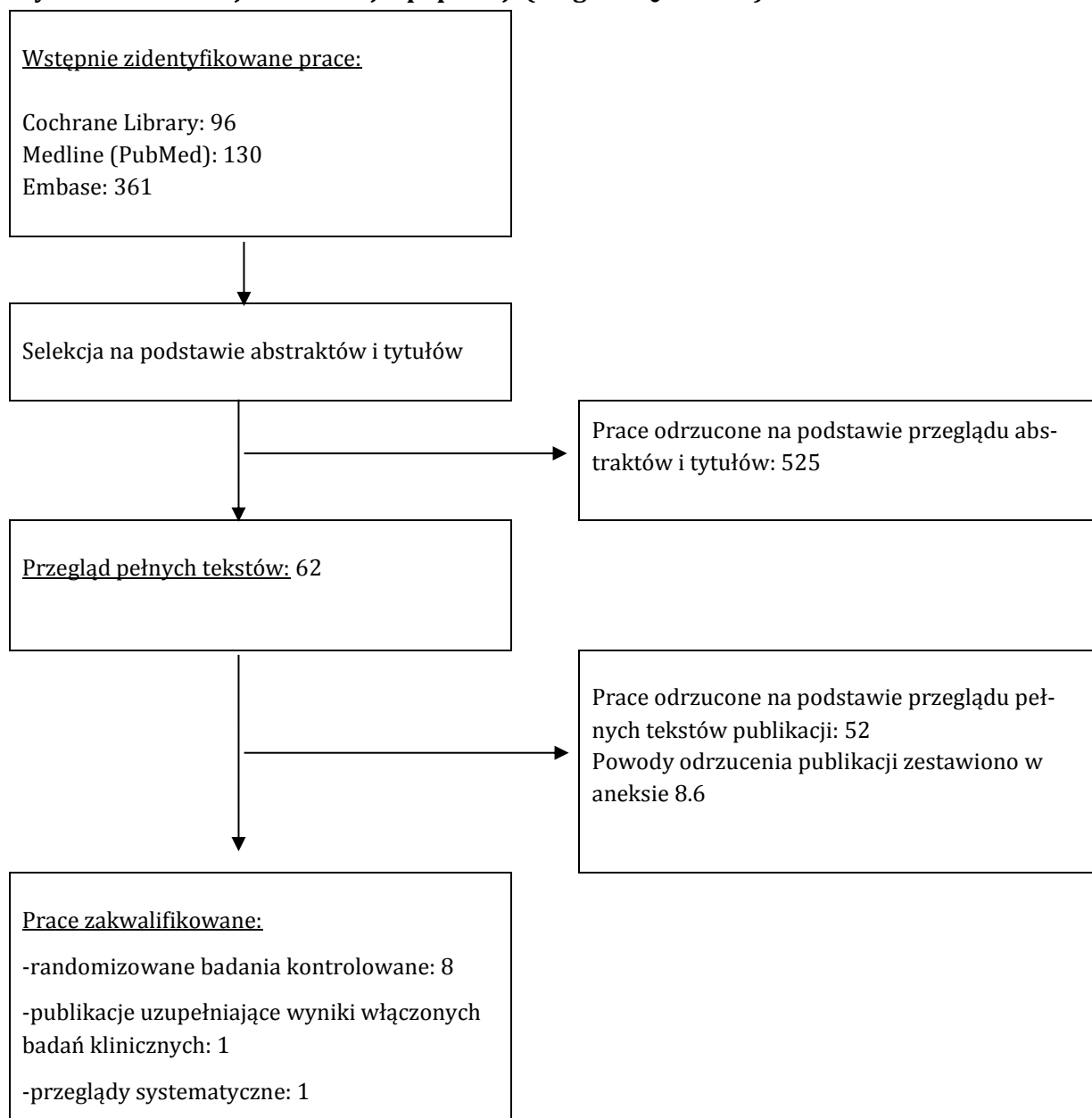
Wśród odnalezionych badań klinicznych ganireliksu



Analitycy byli zgodni co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Badania klinicznie w toku, dotyczące zastosowania ganireliksu w leczeniu niepłodności (na podstawie przeglądu baz: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com) przedstawiono w aneksie 0.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ganireliksu oraz badań wtórnych dotyczących analizowanej interwencji i populacji (diagram QUOROM).



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

██████████ Populację w badaniach stanowiły kobiety ze wskazaniem do kontrolowanej stymulacji jajników przed zapłodnieniem pozaustrojowym (IVF/ICSI). ██████████

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją (Tab. 5). ██████████

Szczegółową ocenę wiarygodności zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda i rodzaj badania
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 5. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad			Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.3 Opis populacji

W trzech z czterech włączonych badań populację stanowiły zdrowe kobiety, u których jedynym wskazaniem do przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego była niepłodność. [REDACTED]

Szczegółową charakterystykę pacjentek, które wzięły udział w odnalezionych badaniach przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 6. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 7. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu.

Badanie	Interwencja	Odsetek pacjentek, N	Wiek (lata), mediana (95%CI)	BMI (kg/m ²), mediana (95%CI)	Czas trwania niepłodności (lata), mediana (95%CI)	Wcześniejsze cykle wspomaganego rozrodu: liczba cykli, odsetek pacjentek; mediana, średnia, N (%)	Stężenie FSH (j.m./l), mediana (95%CI)	Stężenie inhibiny B (ng/l), mediana (95%CI)	Stężenie LH (j.m./l), mediana (95%CI)	Stężenie etynyloestradiolu (pg/ml), mediana (95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ganireliks (Orgalutran®) w technikach wspomaganego rozrodu – analiza kliniczna

Badanie	Interwencja	Odsetek pacjentek, N	Wiek (lata), mediana (95%CI)	BMI (kg/m2), mediana (95%CI)	Czas trwania niepłodności (lata), mediana (95%CI)	Wcześniejsze cykle wspomaganego rozrodu: liczba cykli, odsetek pacjerek; mediana, średnia, N (%)	Stężenie FSH (j.m./l), mediana (95%CI)	Stężenie inhibiny B (ng/l), mediana (95%CI)	Stężenie LH (j.m./l), mediana (95%CI)	Stężenie etynyloestradiolu (pg/ml), mediana (95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3.2.1 Cięża w toku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w programach wspomaganego rozrodu w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej. Przy przeprowadzaniu i prezentacji wyników metaanalizy brano pod uwagę dodatkowe zalecenia zawarte w wytycznych QUOROM.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

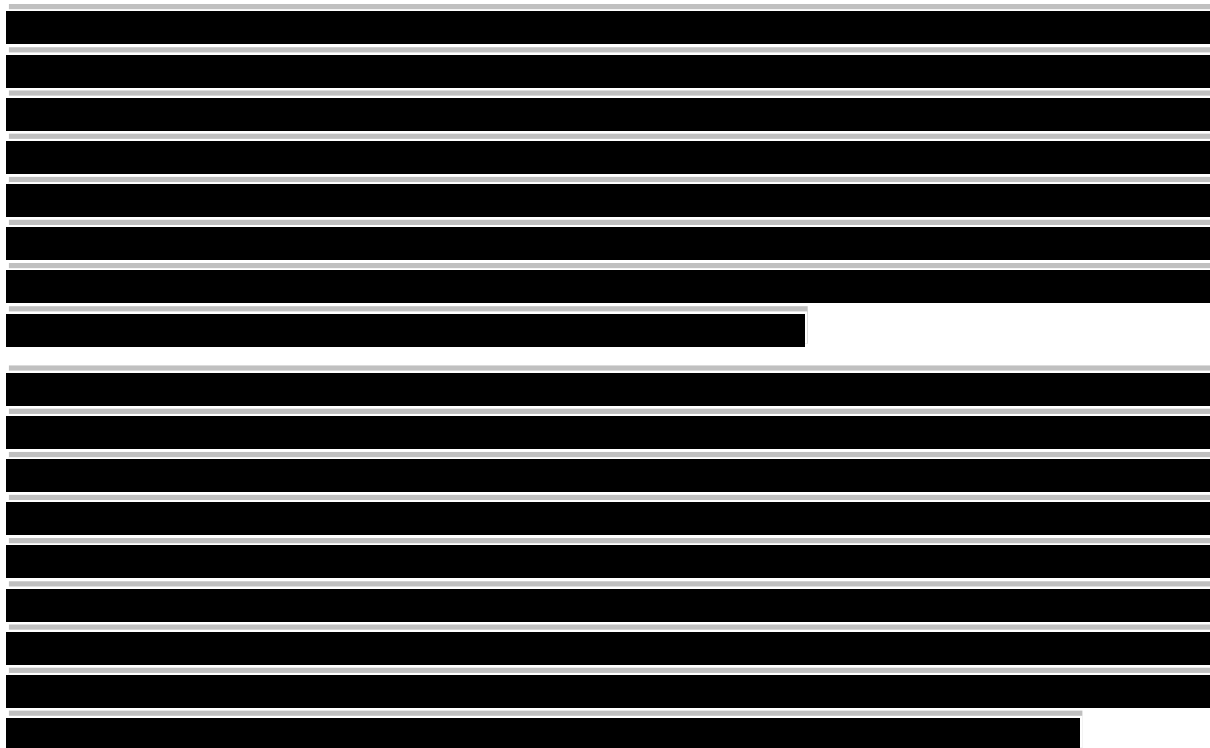
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



6.2.3 Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa ganireliksu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących stosowania ganireliksu ani informacji o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas przyjmowania tego leku.

Tab. 16 przedstawia wnioski dotyczące najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie z propozycją GRADE

Tab. 16. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.

Liczba badań (rodzaj)	Ocena jakości dowodów					Podsumowanie wyników					Jakość dowodów ogółem
	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	Wyniki RR (95%CI)	Waga punktu końcowego		
Skuteczność i bezpieczeństwo ganireliksu w porównaniu z cetrorelikssem											
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]											

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Wytyczne praktyki klinicznej

Do dnia 23.07.2013 r. zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo antagonistów GnRH (ganireliks, cetrotorelik) z agonistami GnRH stosowanymi wg długiego protokołu w kontrolowanej stymulacji owulacji oraz 5 publikacji stanowiących aktualnie obowiązujące zasady terapeutyczne leczenia niepłodności.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej stymulacja jajników podczas leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego jest postępowaniem, które zapewnia optymalną szansę na ciążę. W prostych technikach rozrodu wspomaganego medycznie (inseminacja domaciczna) większą szansę na ciążę można uzyskać po łagodnej stymulacji jajników i dojrzewaniu maksymalnie dwóch, trzech pęcherzyków jajnikowych.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są następujące protokoły stymulacyjne:

- protokół krótki z agonistami GnRH,
- protokół długi z agonistami GnRH,
- protokół z antagonistami GnRH.

Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wybór protokołu stymulacyjnego jest sprawą indywidualną i powinien być podjęty po analizie m.in.: wieku pacjentki, rezerwy jajnikowej, świadomości pacjentki o korzyściach i wadach proponowanego protokołu, przewidywanej szansy na ciążę, ewentualnych wyników poprzednich stymulacji i czynników ekonomicznych. W wytycznych nie wymienia się konkretnych preparatów agonistów i antagonistów GnRH.

6.3.2 Przeglądy systematyczne

We włączonym do raportu przeglądzie systematycznym nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między ganireliksem a leuproreliną pod względem odsetka żywych urodzeń raportowanych w badaniu przeprowadzonym z udziałem 80 pacjentek (OR=0,65; 95%CI: 0,26; 1,62; p=0,36). Jak również nie wykazano istotnej różnicy między ganireliksem a agonistami GnRH (łącznie: tryptorelina, buserelina, leuprorelina, nafarelina) pod względem odsetka ciąż w toku raportowanych w 12 badaniach, w których wzięło udział 2722 pacjentek (OR=0,88; 95%CI: 0,74; 1,06; p=0,17; I²=0,0%).

7 WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w bazie Cochrane, na dzień 23.07.2013

■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████	■
■	████████████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■

8.4 Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu

Kod badania	Przypis	Podtyp badania*
Główna analiza		
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	IIA
**wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2		

8.5 Lista badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Przypis	Podtyp badania*
Al-Inany 2011	Al-Inany HG, Youssef-Mohamed AFM, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2011.	IA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2		

8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

8.7 Badania kliniczne w toku dotyczące ganireliksu w leczeniu niepłodności (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)

Tytuł badania:	Short Versus Long Protocol for IVF and IVF+ICSI (KvL)
Nr ident.:	NCT00756028
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00756028?term=ganirelix&rank=36
Sponsor:	Peter Hornnes, MD, DMSc
Interwencje:	<p>krótki protokół leczenia IVF/ICSI (Ganireliks 0.25 mg/d począwszy od 5 dnia stymulacji FSH do czasu podania hCG)</p> <p>długi protokół leczenia IVF/ICSI (agonista GnRH: nafarelina)</p>
Wskazanie:	niepłodność
Początek badania:	Styczeń 2009

8.8 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Porównanie	Odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Randomizacja	Metoda randomizacji	Zaślepienia badania (podwójnie ślepa próba)	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Ganireliks (Orgalutran®) w technikach wspomaganego rozrodu – analiza kliniczna

Badanie	Punkt końcowy kate-gotyczny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągly	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

8.9 Opis protokołów kontrolowanej stymulacji owulacji zastosowanych w odnalezionych badaniach klinicznych

Badanie	Przygotowanie do stymulacji	Interwencja	Porównanie	Koniec stymulacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ganireliks (Orgalutran®) w technikach wspomaganego rozrodu – analiza kliniczna

Badanie	Przygotowanie do stymulacji	Interwencja	Porównanie	Koniec stymulacji
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Badanie	Przygotowanie do stymulacji	Interwencja	Porównanie	Koniec stymulacji
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Ganireliks (Orgalutran®) w technikach wspomaganego rozrodu – analiza kliniczna

Badanie	Przygotowanie do stymulacji	Interwencja	Porównanie	Koniec stymulacji
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

8.10 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

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

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

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

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

8.11.2 Opis populacji

[Redacted text block]

Szczegółową charakterystykę pacjentek przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 19. [Redacted caption text]

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

Ganireliks (Orgalutran®) w technikach wspomaganego rozrodu – analiza kliniczna

Badanie	Interwencja	Odsetek pacjentek, N	Wiek (lata), mediana (95%CI)	BMI (kg/m ²), mediana (95%CI)	Czas trwania niepłodności (lata), mediana (95%CI)	Wcześniejsze cykle wspomaganego rozrodu: liczba cykli, odsetek pacjentek; mediana, średnia, N (%)	Stężenie FSH (j.m./l), mediana (95%CI)	Stężenie inhibiny B (ng/l), mediana (95%CI)	Stężenie LH (j.m./l), mediana (95%CI)	Stężenie etynyloestradiolu (pg/ml), mediana (95%CI)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	



8.12.2 Cięża żywa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

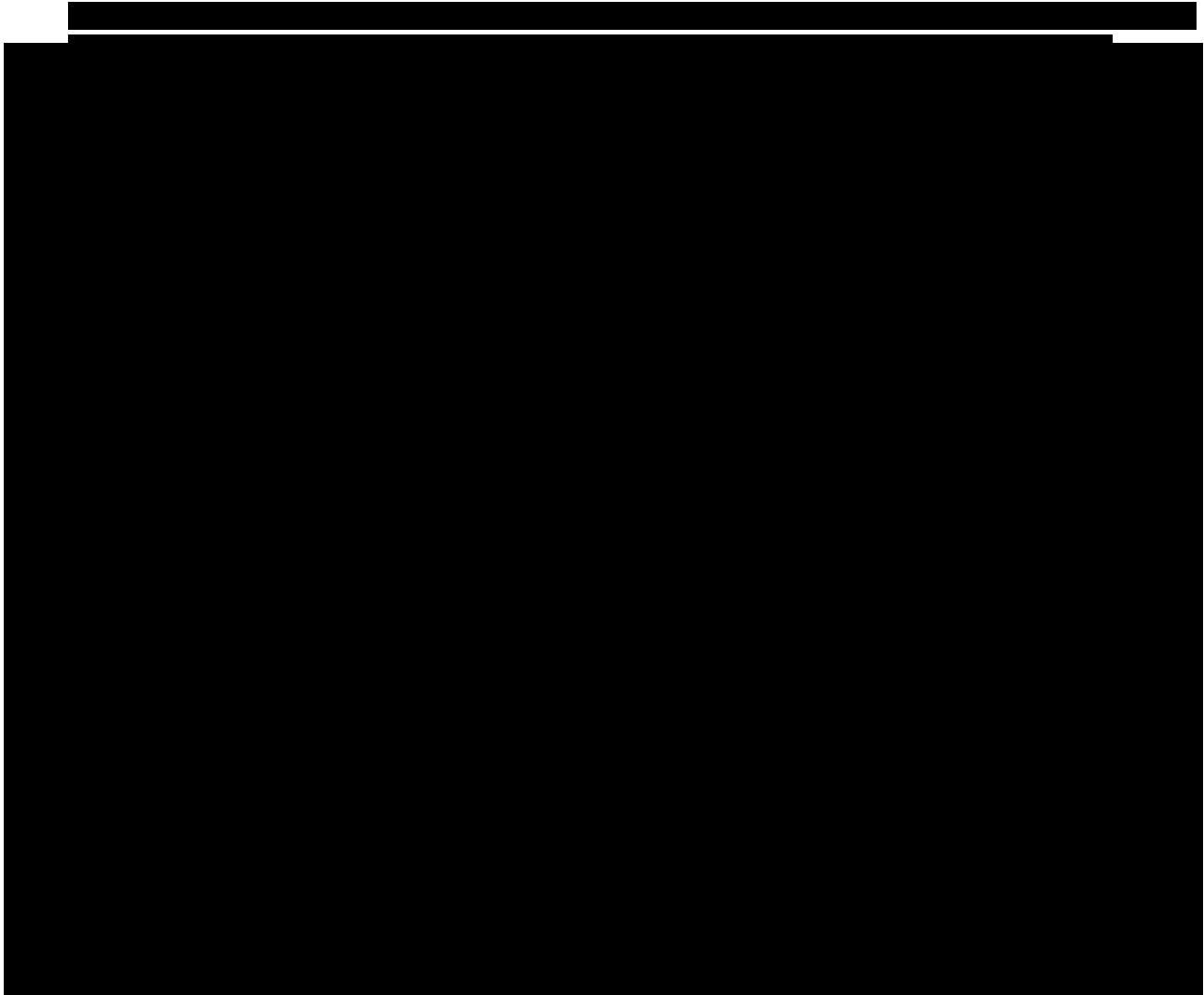
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

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

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

[Redacted]									
[Redacted]									

[Redacted]

[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



[Redacted header]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted footer]									

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Badanie	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

8.14.2 Badania włączone do analizy dodatkowej

Badanie	
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Badanie	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

8.15 Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RCT)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.

8.16 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	[REDACTED]
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> opis problemu zdrowotnego 	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> opis technologii opcjonalnych 	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> przeгляд systematyczny badań pierwotnych 	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu 	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych 	[REDACTED]
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku 	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. 	[REDACTED]
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną 	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych 	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu 	[REDACTED]

Wymaganie	
<ul style="list-style-type: none">• charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none">• zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none">• informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	[REDACTED]
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	[REDACTED]

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	15
Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	19
Tab. 3. Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego z metaanalizą.....	22
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu.....	26
Tab. 5. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	27
Tab. 6. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu.....	29
Tab. 7. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu.....	30
Tab. 8. Zestawienie punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu.....	32

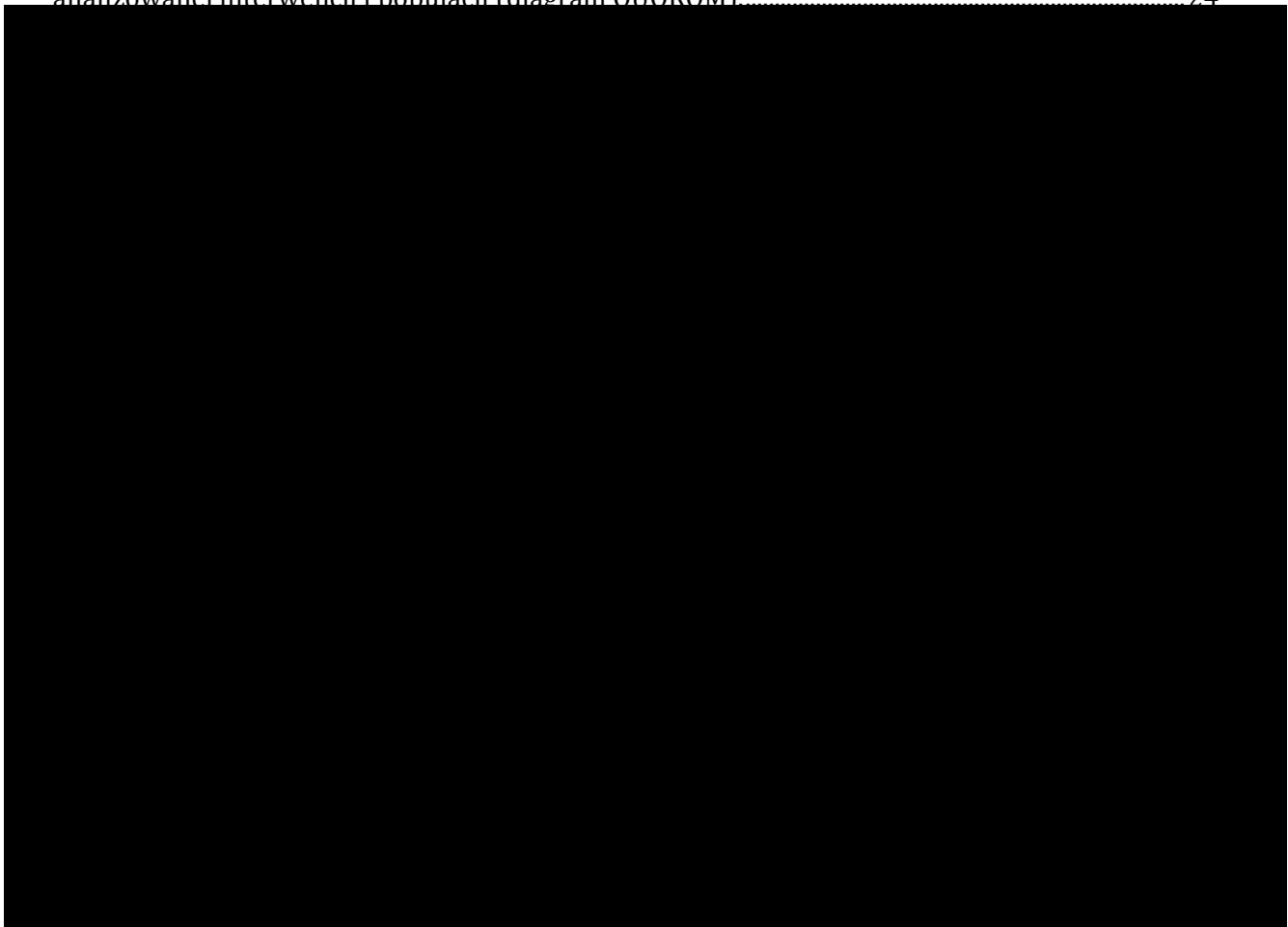
Tab. 16. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	42
--	----

[Redacted text block]

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ganireliksu oraz badań wtórnych dotyczących analizowanej interwencji i populacji (diagram OJOROM)

24



PIŚMIENNICTWO

¹ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności pod redakcją prof. dr hab. n. med. Sławomira Wołczyńskiego, dr n. med. Michała Radwana

http://rozrodczosc.pl/ptmr/index.php?page=pl_rekomendacje [dostęp 12.06.2013]

² Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

⁴ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

⁵ Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawełczyk L, Poręba R, Radowicki S, Szamatowicz M, Wołczyński S. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu 2012. *Ginekol Pol*. 2012;83,149-54.

⁶ ESHRE. Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction - An ESHRE position paper. June 2008.

http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=zgsqniectiutfl450oyv0e55/Good_Clinical_treatment_in_Assisted_Reproduction_ENGLISH.pdf [dostęp 12.06.2013]

⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility. Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013. NICE clinical guideline 156. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf>

[dostęp 12.06.2013]

⁸ Agency for Healthcare Research and Quality. Effectiveness of Assisted Reproductive Technology. Evidence Report/Technology Assessment, Number 167. 2008.

<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf> [dostęp 12.06.2013]

⁹ Al-Inany HG, Youssef-Mohamed AFM, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.

¹⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline 0,1 mg®.

http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-06-01_chpl_diphereline_0,1_mg.pdf [dostęp 22.07.2013]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

¹⁷ Puregon®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Źródło: <http://www.ema.europa.eu> [dostęp: 29.07.2013]

¹⁸ Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawełczyk L, Poręba R, Radowicki S, Szamatowicz M, Wołczyński S. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu 2012. <http://www.standardpostepowania.pl/download/Rekomendacje%20dotyczace%20leczenia%20nieplodnosci%202012.pdf> [dostęp 29.07.2013r.].

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]