



**GONAPEPTYL® DAILY (TRYPTORELINA)
W DESENSYTYZACJI PRZYSADKI MÓZGOWEJ U KOBIET
PODDAWANYCH KONTROLOWANEJ HIPERSTYMULACJI
JAJNIKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**

Mgr farm. Alicja Mikrut
Mgr Przemysław Holko
Dr n. med. Paweł Kawalec

Koordinacja projektu
lek. med. Rafał Zyśk

Warszawa/
Kraków, listopad/grudzień 2013



Adres do korespondencji:

Health Economics Consulting,

Warszawa 00-195,

ul. Słomińskiego 19 lok. 132

tel. +48 22 252 91 62

e-mail: rafal.zysk@hec.pl

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	Alicja Mikrut (A.K.)	Analityk	Opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, ilościowa i jakościowa analiza danych, wykonanie obliczeń i przedstawienie wyników, przygotowanie opisu: opracowań (badań) wtórnych, opracowanie wniosków, Dyskusji i danych do Aneksu.
	Przemysław Holko (P.H.)	Analityk	Ilościowa analiza danych, wykonanie obliczeń.
	Dr n. med. Paweł Kawalec (P.K.)	Prezes	Kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa		
Koordinacja merytoryczna projektu	lek. med. Rafał Żyśk Health Economics Consulting		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		



SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	9
STRESZCZENIE	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	16
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	17
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	18
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	20
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	20
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	21
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	23
2.9. SYNTEZA DANYCH	24
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	27
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	29
4.1. WSTĘP	29
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	29
[REDAKTED SECTION]	
6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRYPTORELINY W POSTACI O STANDARDOWYM UWALNIANIU (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY)	51
6.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	52
6.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRYPTORELINY (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY)	57
7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	57
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	57
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	57
8. DYSKUSJA	60
9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	66
10. WNIOSKI KOŃCOWE	69
11. BIBLIOGRAFIA	72
12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW	76
13. ANEKS	79



13.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	79
13.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	88
13.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	89
13.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	90
13.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO.....	97
13.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	101
13.7. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD.....	107
13.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	109
13.9. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ.....	110
13.10. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE.....	111
13.11. TABELY POMOCNICZE.....	114



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ART	ang. <i>Assisted Reproduction Technology</i> ; Technika wspomaganego rozrodu
ASRM	ang. <i>American Society for Reproductive Medicine</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska Instytucja zajmująca się Ocena Technologii Medycznych
COH	ang. <i>Controlled ovarian hyperstimulation</i> ; Kontrolowana hiperstimulacja jajników
E	Estradiol
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESHRE	ang. <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> ; Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSH	ang. <i>Follicle-stimulating Hormone</i> ; Hormon folikulotropowy; folikulotropina; folitropina
hFSH	ang. <i>Human Follicle-stimulating Hormone</i> ; Ludzka folikulotropina; ludzka folitropina
hp-FSH	ang. <i>Human Follicle-stimulating Hormone</i> ; Wysoko oczyszczona folikulotropina; wysoko oczyszczona folitropina
rFSH	ang. <i>Recombinant Follicle-stimulating Hormone</i> ; Rekombinowana folikulotropina; rekombinowana folitropina
GnRH	ang. <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i> ; Hormon uwalniający gonadotropinę; gonadoliberyna
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
hCG	ang. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i> ; Ludzka gonadotropina kosmówkowa
hMG	ang. <i>Human Menopausal Gonadotropin</i> ; Ludzka menopauzalna gonadotropina; menotropina
hMG	ang. <i>Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin</i> ; Wysoko oczyszczona ludzka menopauzalna gonadotropina; wysoko oczyszczona menotropina
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICSI	ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i> ; Śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU	ang. <i>International Unit</i> ; Jednostka międzynarodowa

Gonapepty® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
IVF	ang. <i>In Vitro Fertilisation</i> Zapłodnienie pozaustrojowe
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica zmian
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MHRH	ang. <i>The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> ; Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych
N	Liczba próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceny wiarygodności badań przeprowadzonych bez randomizacji, badań obserwacyjnych
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OHSS	ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i> ; Zespół hiperstymulacji jajników
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja w nielosowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja w nielosowana, komparator, wyniki, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PR	ang. <i>Pregnancy Rate</i> ; Wskaźnik/częstość rozwoju ciąży
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

**ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA
PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU**

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [42]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.



KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Gonapeptyl® Daily (tryptorelina w dawce 0,1 mg, roztwór do wstrzykiwań o standardowym uwalnianiu) [redacted] w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [40], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [41] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [42].

- Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora i analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Health Economics Consulting (HEC 2013).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- W odniesieniu do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa produktu Gonapeptyl® Daily informacje zawarte w referencji



[10] wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

- Zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów klinicznych efekty biologiczne długodziałających preparatów GnRH mogą utrzymywać się do 8 tyg., co może powodować ciężką niewydolność drugiej fazy. Siła ich działania jest znacznie większa (niż preparatów krótkodziałających) co stwarza ryzyko znacznie słabszej odpowiedzi (lub jej braku) na gonadotropiny. Opinie te znajdują potwierdzenie w rekomendacji Prezesa i stanowisku Rady Przejrzystości dotyczących finansowania gosereliny (implant podskórny Zoladex 3,6 mg) w rozrodzie wspomaganym wydanych w sierpniu 2013 r. W świetle powyższego przyjęto w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na system ochrony zdrowia założenie utworzenia odrębnej grupy limitowej obejmującej krótkodziałających agonistów gonadoliberyny (GnRH) stosowanych w celu desensytyzacji przysadki mózgowej.



STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Gonapeptyl® Daily (tryptorelina w dawce 0,1 mg, roztwór do wstrzykiwań o standardowym uwalnianiu) stosowanych w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego.

Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Health Economics Consulting (HEC 2013),
- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [40], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [41] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [42],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania kohortowe), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników wykorzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie tryptoreliny w postaci o standardowym uwalnianiu (Gonapeptyl® Daily 0,1 mg) z wybranym komparatorem

[REDACTED]

Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono:

[REDACTED]



[REDACTED]

Na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) nie odnaleziono żadnych nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Gonapeptyl[®] Daily w desensytyzacji przysadki mózgowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Na stronie agencji *Food and Drug Administration* (FDA) również nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących zastosowania tryptoreliny w analizowanym wskazaniu. Poza badaniami przeprowadzonymi bez randomizacji (1 prospektywnym oraz 2 retrospektywnymi badaniami kohortowymi) uwzględnionymi w zasadniczej części analizy klinicznej nie odnaleziono innych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania tryptoreliny w postaci o standardowym uwalnianiu względem tryptoreliny depot [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Gonapepty® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

W zakresie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa tryptoreliny w postaci o standardowym uwalnianiu (*daily*) stosowanej w celu desensytyzacji przysadki mózgowej w cyklach rozrodu wspomaganego można oprzeć się aktualnie tylko na informacjach przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [10]. Dane przedstawione w niniejszej referencji wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej stosowanej w analizowanym wskazaniu klinicznym.

Opracowania (badania) wtórne:

[Redacted text block]



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



1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Gonapeptyl® Daily (tryptorelina w dawce 0,1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań o standardowym uwainianiu) względem [REDACTED] w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [40], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [41] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [42]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora i analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Health Economics Consulting (HEC 2013) [43].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów



i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [40] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., P.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],



- *Cochrane Library,*
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD),*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),*
- *European Medicines Agency (EMA),*
- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniach 05.11-07.11.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.



Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., P.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. *European Society of Human Reproduction and Embryology* (www.eshre.eu) oraz *American Society for Reproductive Medicine* (www.asrm.org) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 05.11-07.11.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią pacjentki poddane desensytyzacji przysadki mózkowej, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie produktu leczniczego Gonapeptyl[®] Daily (tryptorelina w dawce 0,1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań o standardowym



uwalnianiu),

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: odsetkiem ciąż trwających, odsetkiem ciąż klinicznych, odsetkiem żywych urodzeń) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, takich jak m.in.: zespół hiperstymulacji jajników, poronienia (utrata ciąży), rozwój ciąży pozamacicznej, reakcje w miejscu iniekcji, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz ryzykiem wycofania z badania w powodu działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowiły: chore poddawane kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego,

badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania tryptoreliny

- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych



badzeń klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.



Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., P.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa



analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [40].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej [44].

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy [44].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [40]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [45], [46], [47].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny



demograficznej i klinicznej),

- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., P.K.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.



2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [48]. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań lub średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla porównania pośredniego z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów



bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [53] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [54], [55], [56], [57].



Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$\text{var}(E_{A/C}) = \text{var}(E_{A/B}) + \text{var}(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{ij})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności (E_{ij} z powyższego wzoru).

2.9.4. ZESTAWIENIE DANYCH

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej [REDACTED]

[REDACTED] w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [42]).



Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (desensytyzacja przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Health Economics Consulting [43].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjentki poddane desensytyzacji przysadki mózgowej, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie tryptoreliny w postaci o standardowym uwalnianiu (produkt leczniczy Gonapeptyl® Daily 0,1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podanie ██████████
██████████ Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatora zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Health Economics Consulting (HEC 2013).

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - odsetek ciąż klinicznych,
 - odsetek ciąż trwających,
 - odsetek żywych urodzeń,



- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (m.in. zespołu hiperstymulacji jajników, poronień (odsetek ciąż utraconych), rozwoju ciąży pozamacicznej, reakcji w miejscu iniekcji),
 - jakichkolwiek działań niepożądanych,
 - ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych,
 - wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.



4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M, P.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.H.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie tryptoreliny [REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza homogeniczności odnalezionych badań klinicznych wskazała na możliwość przeprowadzenia ograniczonego porównania pośredniego tryptoreliny [REDACTED]

[REDACTED] Porównanie pośrednie będzie możliwe tylko w [REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Gonapeptyl® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysiadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) nie odnaleziono żadnych badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane), dotyczących zastosowania produktu leczniczego Gonapeptyl® Daily w desensytyzacji przysiadki mózgowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu. Na stronie agencji *Food and Drug Administration* (FDA), jak i innych agencji (UPRL, Thompson Micromedex®, Health Canada) również nie odnaleziono żadnych raportów/publikacji dotyczących zastosowania tryptoreliny w analizowanym wskazaniu klinicznym.

5.1. Analiza efektywności klinicznej tryptoreliny o standardowym uwalnianiu (produkt leczniczy Gonapeptyl® Daily; 0,1 mg) w porównaniu pośrednim z gosereliną o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Zoladex®, 3,6 mg) w desensytyzacji przysadki mózgowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego



5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRYPTORELINY O STANDARDOWYM UWALNIANIU (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY; 0,1 MG) W DESENSYTYZACJI PRZYSADKI MÓZGOWEJ U PACJENEK, U KTÓRYCH DOKONUJE SIĘ KONTROLOWANEJ HIPERSTYMULACJI JAJNIKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRYPTORELINY O STANDARDOWYM UWALNIANIU (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY; 0,1 MG) W PORÓWNIANIU [REDACTED] W DESENSYTYZACJI PRZYSADKI MÓZGOWEJ U PACJENEK, U KTÓRYCH DOKONUJE SIĘ KONTROLOWANEJ HIPERSTYMULACJI JAJNIKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Gonapeptyl® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TRYPTORELINY O STANDARDOWYM UWALNIANIU (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY; 0,1 MG) W PORÓWNIANIU POŚREDNIM Z ██████████
██████████ W DESENSYTYZACJI PRZYSADKI MÓZGOWEJ U PACJENEK, U KTÓRYCH DOKONUJE SIĘ KONTROLOWANEJ HIPERSTYMULACJI JAJNIKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO**

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

5.1. Analiza efektywności klinicznej tryptoreliny o standardowym uwalnianiu (produkt leczniczy Gonapeptyl® Daily; 0,1 mg) w porównaniu pośrednim z gosereliną o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Zoladex®, 3,6 mg) w desensytyzacji przysadki mózkowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego



[Redacted text]

[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]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza efektywności klinicznej tryptoreliny o standardowym uwalnianiu (produkt leczniczy Gonapeptyl® Daily; 0,1 mg) w porównaniu pośrednim z gosereliną o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Zoladex®, 3,6 mg) w desensytyzacji przysadki mózgowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego



[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRYPTORELINY O STANDARDOWYM UWALNIANIU (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY; 0,1 MG) W PORÓWNIANIU POŚREDNIM Z [REDACTED] W DESENSYTYZACJI PRZYSADKI MÓZGOWEJ U PACJENTEK, U KTÓRYCH DOKONUJE SIĘ KONTROLOWANEJ HIPERSTYMULACJI JAJNIKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO

[REDACTED]

Gonapeptyl® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRYPTORELINY O STANDARDOWYM UWALNIANIU (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY; 0,1 MG) W ZESTAWIENIU WZGLĘDEM [REDACTED] W DESENSYTYZACJI PRZYSADKI MÓZGOWEJ U PACJENEK, U KTÓRYCH DOKONUJE SIĘ KONTROLOWANEJ HIPERSTYMULACJI JAJNIKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO

[REDACTED]

5.2. Analiza efektywności klinicznej tryptoreliny o standardowym uwalnianiu (produkt leczniczy Gonapeptyl® Daily; 0,1 mg) w zestawieniu względem gosereliny o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Zoladex®; 3,6 mg) w desensytyzacji przysadki mózgowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TRYPTORELINY

W DESENSYTYZACJI PRZYSADKI MÓZGOWEJ U PACJENEK, U KTÓRYCH DOKONUJE SIĘ KONTROLOWANEJ HIPERSTYMULACJI JAJNIKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO

Analizę skuteczności klinicznej tryptoreliny podawanej w postaci o standardowym uwalnianiu (*daily*) względem tryptoreliny w postaci o przedłużonym uwalnianiu/ forma depot podawanych według protokołu długiego oparto na 3 randomizowanych [2], [3], [4] oraz 2 kohortowych badaniach klinicznych [7], [9]. Wyniki poszczególnych badań przedstawiono oddzielnie.

W badaniu wykazano, że podanie tryptoreliny

wiąże

się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa rozwoju ciąży oraz żywego urodzenia/ cykl oraz porodu jedynaczego, bliźniaczego lub trojaczego.

5.2. Analiza efektywności klinicznej tryptoreliny o standardowym uwalnianiu (produkt leczniczy Gonapeptyl® Daily; 0,1 mg) w zestawieniu względem gosereliny o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Zoladex®; 3,6 mg) w desensytyzacji przysadki mózkowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego



[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wykazano, że podanie tryptoreliny [REDACTED]

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zużycia folitropiny (hFSH) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w cyklu zapłodnienia pozaustrojowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

W badaniu wykazano, że podanie tryptoreliny w [REDACTED]

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa rozwoju ciąży klinicznej, rozwoju ciąży trwającej oraz żywego urodzenia/ cykl.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

W badaniu wykazano, że **podanie tryptoreliny** [Redacted]

[Redacted text]

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa implantacji przeniesionych zarodków oraz rozwoju ciąży klinicznej/ cykl lub w odniesieniu do przeniesienia świeżych zarodków lub także przeniesienia świeżych lub uprzednio zamrożonych zarodków (łącznie).**

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

W badaniu wykazano, że podanie [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.2. Analiza efektywności klinicznej tryptoreliny o standardowym uwalnianiu (produkt leczniczy Gonapeptyl® Daily; 0,1 mg) w zestawieniu względem gosereliny o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Zoladex®; 3,6 mg) w desensytyzacji przysadki mózgowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

5.2.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TRYPTORELINY O STANDARDOWYM UWALNIANIU (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY; 0,1 MG) W ZESTAWIENIU WZGLĘDEM [REDACTED] W DESENSYTYZACJI PRZYSADKI MÓZGOWEJ U PACJENTEK, U KTÓRYCH DOKONUJE SIĘ KONTROLOWANEJ HIPERSTYMUŁACJI JAJNIKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.2. Analiza efektywności klinicznej tryptoreliny o standardowym uwalnianiu (produkt leczniczy Gonapeptyl® Daily; 0,1 mg) w zestawieniu względem gosereliny o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Zoladex®; 3,6 mg) w desensytyzacji przysadki mózkowej u pacjentek, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego



Imię i nazwisko	Wzrost	Waga	Wiek	Grupa	Stan
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Imię i nazwisko	Wzrost	Waga	Wiek	Grupa	Stan
[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 text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRYPTORELINY W POSTACI O STANDARDOWYM UWALNIANIU (PRODUKT LECZNICZY GONA PEPTYL® DAILY)

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania tryptoreliny, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania tryptoreliny w postaci o standardowym uwalnianiu w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych



przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjską Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

6.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonapeptyl[®] Daily

Działania niepożądane raportowane u pacjentek leczonych produktem leczniczym Gonapeptyl[®] Daily w badaniach klinicznych (zarówno przed, jak i po podaniu gonadotropin), przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w poniższej tabeli.

Tabela 20. Działania niepożądane raportowane u pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Gonapeptyl[®] Daily w ramach badań klinicznych [10].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	-	-	zmiany nastroju, depresja	zaburzenia snu, zmniejszony popęd płciowy
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy	-	-
Zaburzenia oka	-	-	-	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyń	-	Uderzenia gorąca	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	-	-	-	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności	wzdęcie brzucha, wymioty	-	dolegliwości brzuszne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	-	nadmierna potliwość, świąd, wysypka, obrzęk naczyń nioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból pleców	-	skurcze mięśni, ból stawów

Gonapeptyl® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania			Częstość nieznaną
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-	Poronienie	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwawienia z pochwy	ból w obrębie miednicy, zespół hiperstymulacji jajników, bolesne miesiączkowanie, torbiele jajników	-	powiększenie jajników, obfite, przedłużone lub nieregularne miesiączki, plamienie w okresie między miesiączkami, suchość pochwy i sromu, bolesne stosunki płciowe, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu wstrzyknięcia i (lub) reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne	-	uczucie wyczerpania, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	-		-	zwiększenie masy ciała

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Gonapeptyl® Daily były: ból głowy (27%), krwawienia lub plamienia z pochwy (24%), ból brzucha (15%), odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia (12%) oraz nudności (10%) [10].

W trakcie stosowania produktu Gonapeptyl® Daily mogą występować łagodne do silnych uderzenia gorąca i nadmierna potliwość, które zwykle nie wymagają przerwania leczenia. W początkowym okresie leczenia analizowanym produktem, połączenie z gonadotropinami może doprowadzić do zespołu hiperstymulacji jajników. Może być obserwowane powiększenie jajników, duszność, ból w obrębie miednicy i (lub) ból brzucha. Ponadto, w początkowym okresie leczenia może wystąpić krwawienie z narządów rodnych, w tym nadmierne krwawienie miesiączkowe i plamienie pomiędzy normalnym krwawieniami miesiączkowymi. W początkowej fazie leczenia, jako często występujące (1%), zgłaszane były także torbiele jajników [10].

Podczas leczenia tryptoreliną niektóre działania niepożądane mają charakter typowych objawów hipostrogenizmu związanych z blokadą osi przysadkowo-jajnikowej, takich jak zaburzenia snu, ból głowy, zmieniony nastrój, suchość pochwy i sromu, bolesne stosunki płciowe i zmniejszony popęd płciowy. Podczas leczenia produktem Gonapeptyl® Daily mogą wystąpić: ból piersi, skurcze mięśni, ból stawów, zwiększenie masy ciała, nudności, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, uczucie wyczerpania, oraz epizody niewyraźnego widzenia i zaburzone widzenie. Zgłaszane były pojedyncze przypadki miejscowych lub uogólnionych reakcji nadwrażliwości po wstrzyknięciu produktu Gonapeptyl® Daily [10].



Przedawkowanie

Przedawkowanie u ludzi może skutkować wydłużonym czasem działania. W razie przedawkowania należy (czasowo) przerwać leczenie produktem Gonapeptyl® Daily. Nie zgłaszano działań niepożądanych jako konsekwencji przedawkowania [10].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie agonistów GnRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentek z dodatkowymi czynnikami ryzyka osteoporozy, takimi jak przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, długotrwałe leczenie lekami zmniejszającymi gęstość mineralną kości (np. leki przeciwpadaczkowe lub kortykosteroidy), rodzinne występowanie osteoporozy lub niedożywienie [10].

Stosowanie agonistów GnRH prawdopodobnie powoduje zmniejszenie gęstości mineralnej kości przeciętnie o 1% miesięcznie w czasie sześciomiesięcznego okresu leczenia. Każde 10% zmniejszenia gęstości mineralnej kości wiąże się ze zwiększeniem ryzyka złamania o około dwa do trzech razy. Aktualnie dostępne dane sugerują, że po zaprzestaniu leczenia u większości kobiet dochodzi do odzyskania prawidłowej gęstości kości. Brak dokładnych danych dotyczących pacjentek z czynną osteoporozą lub czynnikami ryzyka osteoporozy, takimi jak przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, długotrwałe leczenie lekami zmniejszającymi gęstość mineralną kości (np. leki przeciwpadaczkowe lub kortykoidy), rodzinne występowanie osteoporozy, niedożywienie (np. jadłowstręt psychiczny). Ponieważ zmniejszenie gęstości mineralnej kości może być bardziej szkodliwe w tej grupie pacjentek, leczenie tryptoreliną należy rozpatrywać indywidualnie i rozpoczynać tylko wtedy, gdy bardzo staranna ocena wskazuje, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W celu przeciwdziałania utracie gęstości mineralnej kości należy rozważyć zastosowanie dodatkowych środków kontrolnych [10].

Rzadko, leczenie agonistami może ujawnić obecność nieczynnego klinicznie gruczolaka przysadki typu *gonadotropinoma*. U pacjentek tych może dojść do udaru przysadki objawiającego się nagłym bólem głowy, wymiotami, zaburzeniem widzenia i porażeniem mięśni oka [10].

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego, z możliwymi przypadkami ciężkiej depresji, u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę, takimi jak tryptorelina. Pacjentów należy odpowiednio poinformować i leczyć w zależności od występujących objawów. Istnieją doniesienia o zmianach nastroju. Pacjentki z rozpoznaną depresją powinny być uważnie obserwowane w czasie leczenia [10].

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby średni końcowy okres półtrwania triptoreliny wynosił 7-8 godzin w porównaniu do 3-5 godzin u osób zdrowych. Mimo takiego przedłużonego

Gonapeptyl® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



wpływu leku na organizm, nie oczekuje się, aby triptorelina była obecna w krążeniu w czasie przeniesienia zarodka [10].

Należy zachować szczególną ostrożność u kobiet z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi czynnej nadwrażliwości i kobiet z predyspozycją do nadwrażliwości w wywiadzie. Leczenie produktem Gonapeptyl® Daily nie jest zalecane u kobiet z ciężką nadwrażliwością [10].

Zastosowanie techniki rozrodu wspomaganego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciąży mnogiej, utraty ciąży, ciąży pozamacicznej i wrodzonych wad rozwojowych. Ryzyko to dotyczy także produktu Gonapeptyl® Daily stosowanego jako lek pomocniczy w kontrolowanej stymulacji jajników. Rekrutacja pęcherzyków, wywołana zastosowaniem analogów GnRH i gonadotropin, może być wyraźnie zwiększona u mniejszości predysponowanych pacjentek, zwłaszcza w przypadku zespołu policystycznych jajników [10].

Stosowanie produktu Gonapeptyl® Daily w kontrolowanej hiperstymulacji jajników może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*; OHSS) i torbieli jajników.

Zespół hiperstymulacji jajników jest stanem klinicznym różniącym się od niepowikłanego powiększenia jajników, który może charakteryzować się narastającym stopniem ciężkości. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, dużą aktywność hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko, w jamie osierdziowej. W ciężkich przypadkach zespołu hiperstymulacji jajników można obserwować następujące objawy: ból brzucha, rozdęcie brzucha, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Ocena kliniczna może ujawnić hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwawienie do jamy otrzewnowej, wysięki opłucnowe, płyn w jamie opłucnowej, ostre zaburzenia oddechowe i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe. Nadmierna reakcja jajników na leczenie gonadotropiną rzadko prowadzi do wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników, jeśli do wywołania owulacji nie podaje się gonadotropiny kosmówkowej. Dlatego, w przypadku stwierdzenia OHSS proponuje się odstąpić od podania gonadotropiny kosmówkowej i pouczyć pacjentkę, aby przez co najmniej 4 dni powstrzymała się od odbywania stosunków płciowych lub zastosowała mechaniczną metodę antykoncepcji. Zespół hiperstymulacji jajników może się szybko nasilać (w ciągu 24 godzin do kilku dni), stając się ciężkim stanem klinicznym. Dlatego też pacjentki powinny pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu gonadotropiny kosmówkowej [10].

W przypadku zajścia w ciążę zespół hiperstymulacji jajników może mieć cięższą postać i trwać dłużej.



Najczęściej OHSS występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga swoje największe nasilenie po około 7 do 10 dniach po leczeniu. Zazwyczaj także ustępuje samoistnie z początkiem miesiączki. Jeśli wystąpi ciężka postać zespołu hiperstymulacji jajników, należy przerwać podawanie gonadotropin (o ile jest jeszcze w toku), hospitalizować pacjentkę i rozpocząć odpowiednie leczenie, takie jak odpoczynek, infuzja roztworów elektrolitowych lub koloidalnych i podanie heparyny. Zespół hiperstymulacji jajników występuje z większą częstością u pacjentek z zespołem policystycznych jajników. Ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników może być większe przy zastosowaniu agonistów GnRH w połączeniu z gonadotropinami niż po zastosowaniu samych gonadotropin [10].

Torbiele jajników obserwowane w początkowym okresie stosowania agonistów GnRH są zazwyczaj bezobjawowe i nie wykazują czynności wydzielniczej [10].

Kobiety, które potencjalnie mogą zajść w ciążę, powinny być przed leczeniem dokładnie zbadane w celu wykluczenia ciąży [10].

Notatka Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

W notatce opracowanej przez agencję Lareb [11] wskazano na istnienie zależności pomiędzy stosowaniem agonistów GnRH - busereliny i tryptoreliny, a występowaniem złuszczenia głowy kości udowej (ang. *epiphysiolysis*) w trakcie lub krótko po zastosowanym leczeniu agonistami GnRH. Przypadki te dotyczą 5 pacjentów, z których u jednego doszło do rozwoju choroby w obu stawach biodrowych. Jak podkreślono, złuszczenie głowy kości udowej często współistnieje ze schorzeniami o podłożu hormonalnym, a jego występowanie w trakcie lub tuż po leczeniu agonistami GnRH można tłumaczyć zmianami hormonalnymi (np. zmniejszeniem stężenia estrogenów) występującymi w trakcie stosowania agonistów GnRH, które sprzyjają ujawnieniu się schorzenia [11].

URPL, FDA, Health Canada oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Food and Drug Administration, Health Canada*, oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu tryptoreliny w analizowanym wskazaniu. Jedyne informacje dotyczące tryptoreliny dostępne na stronach agencji *Food and Drug Administration* oraz *Health Canada* odnosiły się do zastosowania analizowanego agonisty GnRH w leczeniu chorób nowotworowych, m.in. raka prostaty.



6.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRYPTORELINY (PRODUKT LECZNICZY GONAPEPTYL® DAILY)

W zakresie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa tryptoreliny w postaci o standardowym uwalnianiu (*daily*) stosowanej w celu desensytyzacji przysadki mózgowej w cyklach rozrodu wspomaganego można się oprzeć aktualnie tylko na informacjach przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [10]. W niniejszej publikacji zaznaczono, że podawanie tryptoreliny *daily* wiąże się najczęściej z występowaniem bólu głowy, krwawień lub plamień z pochwy, ból brzuchu, a także odczynów zapalnych w miejscu wstrzyknięcia oraz nudności. Niektóre z tych działań niepożądanych wynikają bezpośrednio z zahamowania osi przysadka mózgowa-jajniki. Dodatkowo mogą występować zaburzenia snu oraz zmiany nastroju, co również związane jest z obniżeniem stężenia estrogenów w organizmie. Podkreślono także, że stosowanie tryptoreliny, podobnie jak każdego agonisty GnRH, może wiązać się z ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników oraz przy dłuższym stosowaniu – ryzykiem zmniejszenia gęstości mineralnej kości [10]. Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa tryptoreliny *daily* stosowanej w analizowanym wskazaniu. Należy także zaznaczyć, że analogi GnRH, w tym także tryptorelinę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty z dziedziny leczenia niepłodności, a przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania preparatu powinno istotnie zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

7. OPRACOWANIA (BADAŃ) WTÓRNE

7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 opracowania (badania) wtórne będące przeglądami systematycznymi z meta-analizą i dotyczące m.in. zastosowania agonistów GnRH, w tym tryptoreliny w desensytyzacji przysadki mózgowej u pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego.

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 13.6.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Gonapeptyl® Daily (tryptorelina) w desensytyzacji przysadki mózgowej u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Niniejsza analiza kliniczna została przygotowana w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Gonapeptyl® Dailly stosowanego w ramach technik rozrodu wspomaganego.

Tryptorelina jest syntetycznym decapeptydem, analogiem (agonistą) naturalnego hormonu uwalniającego gonadotropiny (gonadoliberyna; GnRH) wydzielanego przez podwzgórze. Podanie preparatu blokuje działanie GnRH zmniejszając w ten sposób aktywność krążącej lutropiny (LH) i folitropiny (FSH) z powodu desensytyzacji receptorów GnRH w przysadce mózgowej, co w konsekwencji prowadzi do wyraźnego zmniejszenia czynności jajników. Zahamowanie osi podwzgórze – przysadka mózgowa – jajniki za pomocą analogów gonadoliberyny ma zasadnicze znaczenie w procedurze kontrolowanej hipestymulacji jajników polegającej na indukcji rozwoju mnogich pęcherzyków jajnikowych i uzyskanie dojrzałych komórek jajowych o wysokim potencjale rozwojowym poprzez zastosowanie egzogennych gonadotropin [62]. Wywołana przez analogi GnRH desensytyzacja przysadki mózgowej ma na celu zapobieżenie nagłemu zwiększeniu aktywności lutropiny, które może powodować przedwczesną owulację i /lub luteinizację pęcherzyków jajnikowych [10].

Wyróżnia się dwie grupy analogów gonadoliberyny; agonistów i antagonistów. Do agonistów GnRH należą oceniane w niniejszym opracowaniu tryptorelina oraz goserelina, a także m.in.: busarelina, leuprorelina lub nafarelina. Po zastosowaniu agonistów GnRH występuje zjawisko „flare-up” poprzedzające desensytyzację przysadki i polegające na przejściowym wzroście uwalniania gonadotropin (LH, FSH) i następnie hormonów gonadalnych. Z kolei, zastosowanie antagonistów GnRH, do których należy m.in. cetoreliks lub ganireliks wiąże się z uzyskaniem natychmiastowej desensytyzacji przysadki mózgowej na drodze konkurencji egzogennych antagonistów z endogenną gonadoliberyną o miejsca receptorowe [61].

W kontrolowanej hiperstymulacji jajników stosowane są różne protokoły (schematy podawania analogów GnRH oraz gonadotropin); protokół długi, krótki lub ultrakrótki z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH [59], [60]. W protokole długim agonistę GnRH podaje się od połowy fazy lutealnej cyklu poprzedzającego kontrolowaną hiperstymulację jajników i kontynuuje aż do



podania hCG, a egzogenne gonadotropiny włącza się dopiero po wystąpieniu miesiączki i potwierdzeniu desensytyzacji przysadki mózgowej. W protokole krótkim podawanie agonisty GnRH rozpoczyna się we wczesnej fazie folikularnej cyklu, w którym następuje kontrolowana hiperstymulacja jajników tj. najczęściej w 1. dniu, a gonadotropiny stosuje się od 2. dnia cyklu, aż do podania hCG. Protokół ultrakrótki jest rzadko stosowany i polega na jednoczesnym rozpoczęciu podawania agonistów GnRH oraz gonadotropin we wczesnej fazie folikularnej cyklu i przerwaniu podawania agonisty GnRH po około 3 dniach stosowania. W przypadku protokołu krótkiego z antagonistą, preparat ten włącza się po upływie około 6 dni cyklu od rozpoczęcia podawania gonadotropin, które następuje od 2. dnia cyklu, w którym przeprowadza się kontrolowaną hiperstymulację jajników [59] [62].

Brak jest jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego, jakkolwiek wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu wskazują, że optymalnym protokołem u pacjentek z dobrym rokowaniem jest protokół długi, podczas gdy zastosowanie protokołu krótkiego z agonistą GnRH może być bardziej korzystne w przypadku kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową lub palących, z kolei protokół oparty na antagoniście GnRH wydaje się bardziej odpowiedni u pacjentek obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników [60].

Spośród wszystkich dostępnych protokołów kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik rozrodu wspomaganego najczęściej stosowanym pozostaje protokół długi z zastosowaniem agonisty GnRH [59]. Schemat ten wydaje się bardziej skuteczny w zakresie uzyskania istotnie większej liczby dojrzałych oocytów, a także większego prawdopodobieństwa rozwoju ciąży klinicznej względem protokołu krótkiego, co wykazały wyniki meta-analizy przeprowadzonej w opracowaniu [13]. Z drugiej strony, zastosowanie protokołu długiego może wiązać się z koniecznością zastosowania wyższych dawek gonadotropin niż w przypadku protokołu krótkiego oraz ultrakrótkiego [62], co również zostało potwierdzone w meta-analizie [13]. Czas konieczny do osiągnięcia desensytyzacji przysadki mózgowej zależy m.in. od rodzaju zastosowanego agonisty oraz drogi podania i zazwyczaj waha się od 7 do 14 dni, a ze względu na podawanie agonisty przez cały okres stymulacji gonadotropinami, całkowity czas ekspozycji na działanie analogu GnRH w protokole długim może wynosić nawet do 30 dni [62].





[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

W badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m.in.: odsetek ciąży klinicznych, odsetek ciąży trwających lub liczbę żywych urodzeń/ cykl, a także kumulatywną dawkę gonadotropin potrzebną do wywołania superowulacji w cyklu zapłodnienia pozaustrojowego. W przypadku przeprowadzonego porównania pośredniego możliwe było porównanie tylko prawdopodobieństwa rozwoju ciąży klinicznej/ cykl oraz zużycie gonadotropiny menopauzalnej (w przeliczeniu na liczbę ampułek) w trakcie kontrolowanej hiperstymulacji jajników. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania efektów niepożądanych związanych z samymi technikami rozrodu wspomaganego, takich jak m.in.: ryzyko utraty ciąży (poronienia), ryzyko rozwoju ciąży pozamacicznej lub rozwoju ciąży mnogiej. W żadnym z uwzględnionych badań nie przedstawiono wyników dotyczących występowania działań niepożądanych bezpośrednio wynikających [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

- podstawowym ograniczeniem, które wpływa na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej – [REDACTED] w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących ww. opcje terapeutyczne,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]