

Gonal-f[®] (folitropina α)

u kobiet z brakiem jajczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu kломifenu lub poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:Aestimo s.c. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]Internet: <http://www.aestimo.eu>E-mail: biuro@aestimo.eu**Autorzy:**[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu**Konflikt interesów:**Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 03 lutego 2014 r.**

Spis treści

Streszczenie	5
Wykaz skrótów	10
1. Analiza kliniczna	12
1.1. Cel opracowania	13
1.2. Metodyka	13
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	13
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	23
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	23
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	23
1.2.5. Analiza statystyczna.....	24
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	25
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	36
1.5. Brak jajczkowania u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.....	41
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	41
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	45
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	52
1.5.4. Skuteczność kliniczna	58
1.5.5. Bezpieczeństwo	81
1.6. Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego	95
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań.....	95
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji	101
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji... ..	113
1.6.4. Skuteczność kliniczna – rFSH alfa vs [REDACTED] we wskazaniu do wykonania ART	120
1.6.5. Bezpieczeństwo – rFSH alfa vs [REDACTED]	154
1.6.6. Skuteczność kliniczna – rFSH alfa vs [REDACTED]	154
1.7. Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH... ..	156
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań	156

1.7.2.	Charakterystyka włączonej populacji	158
1.7.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	159
1.7.4.	Skuteczność kliniczna	160
1.7.5.	Bezpieczeństwo	165
1.8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	166
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPR, EMA oraz FDA	168
1.10.	Badania w toku	170
1.11.	Wyniki	173
1.12.	Dyskusja	194
1.13.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	198
1.14.	Wnioski końcowe	200
2.	Piśmiennictwo	201
3.	Załączniki	205
3.1.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	206
3.2.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	208
3.3.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	217
3.4.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	220
3.5.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	227
3.5.1.	Brak jajczkowania u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu	227
3.5.2.	Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego	240
3.5.3.	Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH	272
3.6.	Wkład autorów w opracowanie raportu	275
3.7.	Spis tabel	276
3.8.	Spis wykresów	282

Streszczenie

Cel

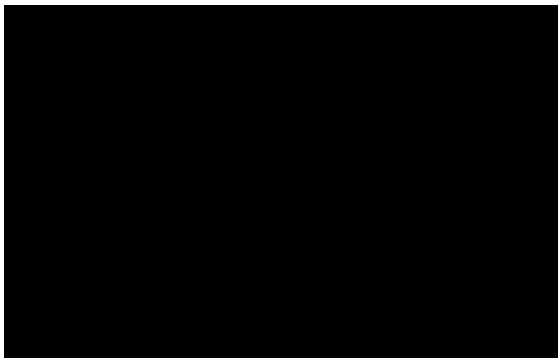
Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej folitropiny alfa, rFSH alfa (Gonal-f®) stosowanej: u dorosłych kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników, PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu (CC); lub w stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART, z ang. *Assisted Reproduction Techniques*); lub w skojarzeniu z hormonem luteinizującym w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy, HH).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

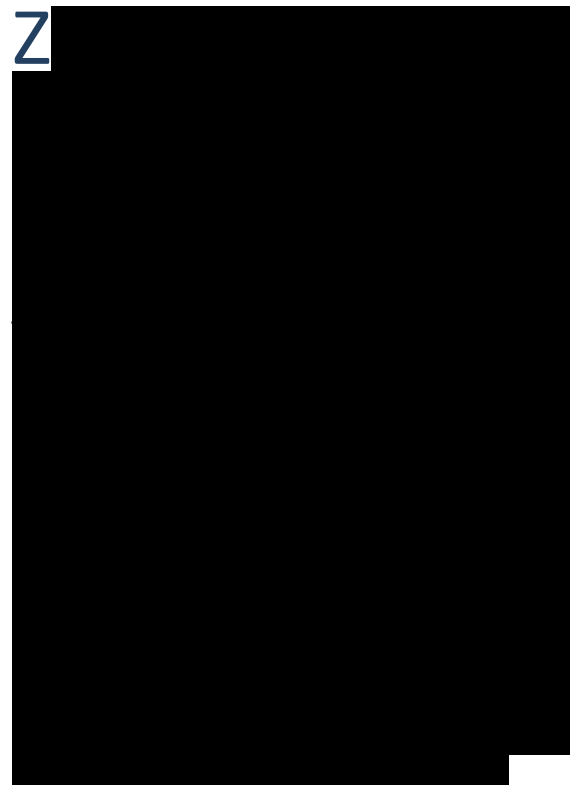
Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny zastosowania rFSH alfa.



Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- porównaniu do [Redacted]
- w porównaniu do [Redacted]

Folitropina alfa podawana w celu indukcji owulacji w porównaniu z [Redacted] charakteryzuje się:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Folitropina alfa podawana w celu indukcji owulacji w porównaniu z [Redacted] charakteryzuje się:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stymulacja rozwoju pęcherzyków jajnikowych u pacjentek leczonych z powodu niepłodności metodami ART

Włączono 12 prób RCT bez zaślepienia, wśród których wyróżniono 4 grupy porównań:

[Redacted text block]

We wszystkich badaniach oceniane populacje były zgodne z kryteriami włączenia do polskiego Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016 (MZ 20/03/2013).

Folitropina alfa w porównaniu z [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Folitropina alfa w porównaniu z [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Folitropina alfa w porównaniu z [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Folitropina alfa w porównaniu z [Redacted]

[Redacted text block]

Stymulacja jajczkowania u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH

Odnaleziono jedną próbę RCT bez zaślepienia: [Redacted], w której oceniano mieszankę rFSH alfa (Gonal-f) i rLH ([Redacted]) w postaci jednej iniekcji (produkt [Redacted], Merc Serono), [Redacted]

Folitropina alfa w skojarzeniu

[Redacted text block]

Wnioski

Gonal-f, folitropina alfa, rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy, został poddany ocenie w populacji dorosłych kobiet z brakiem jajczkowania, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu lub w stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub w skojarzeniu z hormonem luteinizującym w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. Na podstawie analizy wyników prób klinicznych z randomizacją można wnioskować, że folitropina alfa jest równie skuteczna klinicznie i bezpieczna jak odpowiednie komparatory w danej populacji

Folitropinę alfa charakteryzuje dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu iniekcji. Zespół OHSS stwierdza się rzadko. W analizowanych badaniach nie stwierdzono różnic wobec pozostałych działań niepożądanych oraz w ryzyku przedwczesnego przerwania terapii.

Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ADR	niepożądane reakcje na lek (z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>)
ART	techniki rozrodu wspomaganego medycznie (z ang. <i>Assisted Reproduction Techniques</i>)
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CC	cytrynian klomifenu (z ang. <i>Clomiphene Citrate</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COH	kontrolowana hiperstymulacja jajników (z ang. <i>Controlled Ovarian Hiperstimulation</i>)
E₂	estradiol, steroidowy hormon płciowy, naturalny estrogen
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ET	procedura transferu zarodka (z ang. <i>Embryo Transfer</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (z ang. <i>Follicle Stiumlating Hormone</i>)
GIFT	dojajowodowe podanie gamet (z ang. <i>Gamet Intrafallopian Transfer</i>)
GnRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormon</i>)
GnRH-a	agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormon Agonist</i>)
GnRH-ant	antagonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormon Antagonist</i>)
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. <i>human Chorionic Gonadotropin</i>)
HH	hipogonadyzm hipogonadotropowy (z ang. <i>Hypogonadotropic Hypogonadism</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
ICSI	docytoplazmatyczna mikroniiniekcja plemnika (z ang. <i>Intracytoplasmic Sper Injection</i>)
im.	podanie leku domięśniowo (z ang. <i>Intramusculary</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
IUI	inseminacja wewnątrzmaciczna (z ang. <i>Intra-Uretine Insemination</i>)
IVF	zapłodnienie <i>in vitro</i> (z ang. <i>In Vitro Fertilization</i>)
LH	hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
ND	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)

NS	nieistotne statystycznie
OCP	doustna tabletkowa antykoncepcyjna (z ang. <i>Oral Conception Pill</i>)
OHSS	zespół nadmiernej stymulacji jajników; zespół hiperstymulacji jajników (z ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i>)
PCOS	zespół policystycznych jajników (z ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>)
P-FSH	urofolitropina, oczyszczony ludzki moczopochodny hormon folikulotropowy (z ang. <i>Purified Urinary-derived Human Follicle Stimulating Hormone</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PP	analiza zgodna z protokołem badania (z ang. <i>Per Protocol</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
rFSH alfa	rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy alfa (z ang. <i>recombinant Human Follicle Stimulating Hormone alfa</i>), folitropina alfa (z ang. <i>Follitropin alfa</i>)
rFSH beta	rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy beta (z ang. <i>recombinant human Follicle Stimulating Hormone beta</i>), folitropina beta (z ang. <i>Follitropin beta</i>)
rhCG	rekombinowana ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. <i>recombinant human Chorionic Gonadotropin</i>)
rLH alfa	rekombinowany ludzki hormon luteinizujący (z ang. <i>recombinant human Luteinizing Hormone</i>), lutropina alfa (z ang. <i>Lutropin alfa</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
sc.	podanie leku podskórnym (z ang. <i>Subcutaneously</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TRAEs	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
■	urofolitropina, ludzki moczopochodny hormon folikulotropowy (z ang. <i>urinary-derived human Follicle Stimulating Hormone</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
ZIFT	dojajowodowe podanie zygoty (z ang. <i>Zygote Intrafallopian Transfer</i>)
FAS	analiza całej włączonej populacji (z ang. <i>Full Analysis Set</i>)
PPS	analiza w populacji zgodnej z protokołem (z ang. <i>Per-Protocol Set</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej folitropiny alfa (Gonal-f®) stosowanej u dorosłych kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników, PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu (CC), lub w stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART, z ang. *Assisted Reproduction Techniques*) lub w skojarzeniu z hormonem luteinizującym w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy, HH).

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (P.K., K.P.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Ponadto konsultowano się z ekspertami w dziedzinie ginekologii i położnictwa: [REDACTED]

[REDACTED]

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"follitropin α "[tw]
2	"follitropin β "[tw]
3	rFSH[tw]
4	Gonal[tw]
5	██████████
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	██████████
8	██████████
9	██████████
10	██████████
11	(#7 OR #8 OR #9 OR #10)
12	(#6 AND #11)
13	recombinant[all]
14	"highly purified"[tw]
15	urinary[tw]
16	human menopausal[tw]
17	(#14 OR #15 OR #16)
18	follicle stimulating hormone[all]
19	FSH[all]
20	██████████
21	██████████
22	(#18 OR #19 OR #20 OR #21)
23	(#13 AND #22)
24	(#17 AND #22)

Nr	Kwerendy
25	(#23 AND #24)
26	randomized controlled trial[pt]
27	random allocation[mh]
28	random*[tiab]
29	controlled[tiab]
30	(#26 OR #27 OR #28 OR #29)
31	(#12 OR #25)
32	(#30 AND #31)
33	(#2 OR #5)
34	(#1 OR #4)
35	(#33 AND #34)
36	(#30 AND #35)
37	(#32 OR #36)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'follitropin α ' AND [embase]/lim
2	'follitropin β ' AND [embase]/lim
3	rfsh AND [embase]/lim
4	gonal AND [embase]/lim
5	[REDACTED]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 AND #11
13	recombinant AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
14	'highly purified' AND [embase]/lim
15	urinary AND [embase]/lim
16	'human menopausal' AND [embase]/lim
17	#14 OR #15 OR #16
18	'follicle stimulating hormone' AND [embase]/lim
19	'fsh' AND [embase]/lim
20	[REDACTED]
21	[REDACTED]
22	#18 OR #19 OR #20 OR #21
23	#13 AND #22
24	#17 AND #22
25	#23 AND #24
26	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
27	randomization:de AND [embase]/lim
28	random*:ab,ti AND [embase]/lim
29	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
30	#26 OR #27 OR #28 OR #29
31	#12 OR #25
32	#30 AND #31
33	#2 OR #5
34	#1 OR #4
35	#33 AND #34
36	#30 AND #35
37	#32 OR #36

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	"follitropin α " or "follitropin alpha" in Trials
2	"follitropin β " or "follitropin beta" in Trials

Nr	Kwerendy
3	rFSH in Trials
4	Gonal in Trials
5	[REDACTED]
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 in Trials
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	#7 or #8 or #9 or #10 in Trials
12	#6 and #11 in Trials
13	recombinant in Trials
14	"highly purified" in Trials
15	urinary in Trials
16	"human menopausal" in Trials
17	#14 or #15 or #16 in Trials
18	follicle stimulating hormone in Trials
19	[REDACTED]
20	[REDACTED]
21	[REDACTED]
22	#18 or #19 or #20 or #21 in Trials
23	#13 and #22 in Trials
24	#17 and #22 in Trials
25	#23 and #24 in Trials
26	#2 or #5 in Trials
27	#1 or #4 in Trials
28	#26 and #27 in Trials
29	#12 or #25 or #28 in Trials

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 6 listopada 2013 roku, aktualizacja wyszukiwania do 31 stycznia 2014 r.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Aestimo APD 2014). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorosłe kobiety z brakiem jajczkowania (w tym z PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu; lub zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu; lub stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH (stężenie endogennego LH w surowicy $< 1,2$ j.m./l);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – rekombinowana folitropina alfa (Gonal-f) stosowana samodzielnie (u kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC), [REDACTED] [REDACTED] w przebiegu COH (u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach ART.) lub w skojarzeniu z [REDACTED] (u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH, hipogonadyzm hipogonadotropowy, HH);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – wystąpienie owulacji, uzyskanie dominującego pęcherzyka, ciąży (kliniczne, trwające, mnogie), żywe urodzenia, zużycie gonadotropin, czas stymulacji, przerwanie stymulacji, zespół hiperstymulacji jajników (OHSS), bezpieczeństwo (u kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC); liczba pobranych oocytów, częstość przerwania procedury hiperstymulacji, zużycie gonadotropin, odsetek zapłodnień i implantacji, odsetek ciąż klinicznych i trwających, odsetek urodzeń żywych, odsetek poronień, częstość występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), ocena bezpieczeństwa (u kobiet poddawanych stymulacji owulacji w ramach ART); wystąpienie owulacji, ciąży, poronienia, urodzenia żywe, zużycie gonadotropin, czas stymulacji, zespół

hiperstymulacji jajników (OHSS), bezpieczeństwo (u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH, hipogonadyzm hipogonadotropowy, HH).

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją z równoległą grupą kontrolną, opublikowane w postaci pełnych tekstów, porównujące folitropinę alfa ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, natomiast stosowano językowe – uwzględniono jedynie prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
 - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
 - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE przez Pubmed*.

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 4. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"folitropin α "[tw]
2	"██████████"

Nr	Kwerendy
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	recombinant[all]
8	follicle stimulating hormone[all]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	(#8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#7 AND #12)
14	(#6 OR #13)
15	meta-analysis[ptyp]
16	systematic[sb]
17	(#15 OR #16)
18	(#14 AND #17)

Tabela 5. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'follitropin α ' AND [embase]/lim
2	[REDACTED]
3	rfsh AND [embase]/lim
4	gonal AND [embase]/lim
5	[REDACTED]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	recombinant AND [embase]/lim
8	'follicle stimulating hormone' AND [embase]/lim
9	'fsh' AND [embase]/lim
10	gonadotropin AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
11	follitropin AND [embase]/lim
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#7 AND #12
14	#6 OR #13
15	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim
16	[systematic review]/lim AND [embase]/lim
17	#15 OR #16
18	#14 AND #17

Tabela 6. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	"follitropin α " or "follitropin alpha" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
2	"[REDACTED]" or "follitropin beta" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
3	rFSH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
4	Gonal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
5	[REDACTED] in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
7	recombinant in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
8	follicle stimulating hormone in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
9	[REDACTED] in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
10	gonadotropin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
11	follitropin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
12	#8 or #9 or #10 or #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
13	#7 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
14	#6 or #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 6 listopada 2013 roku, aktualizacja wyszukiwania do 31 stycznia 2014 r.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa rekombinowanego FSH alfa, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2003 i później. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (██████). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.7.9 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Do raportu włączano aktualne przeglądy systematyczne (opublikowane w 2003 roku lub później), w których oceniano efektywność kliniczną rekombinowanej folitropiny alfa (rFSH alfa; preparat Gonal-f) w porównaniu z ██████████

██████ W przypadku braku badań wtórnych dotyczących rFSH alfa włączano opracowania, w których oceniano różne rodzaje tego leku (alfa lub beta). W odniesieniu do przeglądów posiadających aktualizację wyników, włączano wyłącznie publikacje najbardziej aktualne.

W wyniku strategii wyszukiwania, zaimplementowanej w bazach informacji medycznych Pubmed, Embase i Cochrane (osobno dla badań wtórnych, do 6 listopada 2013 r.), uzyskano łącznie 359 wyników odpowiadających zastosowanym słowom kluczowym (odpowiednio 69, 197 i 93 trafień). Następnie do analizy w pełnym tekście włączono 41 publikacji, z czego opisano 10 aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Al-Inany 2003, Al-Inany 2005, Al-Inany 2008, Al-Inany 2009, Coomarasamy 2008, Gerli 2013, Jee 2010, Lehert 2010, van Wely 2003, van Wely 2011*. Dodatkowo uwzględniono jedną publikację odnaniezoną dzięki strategii wyszukiwania dla badań pierwotnych: *Nahuis 2009*, w której przedstawiono aktualizację wyników przeglądu systematycznego *van Wely 2003a*. Natomiast w wyniku wyszukiwania referencji analizowanych publikacji zidentyfikowano również przegląd systematyczny *Moustafa 2011*.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania (do 31 stycznia 2014 r.; 9 trafień) nie zidentyfikowano nowych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

Większość włączonych badań wtórnych (N = 11) oceniała populację pacjentek ze wskazaniem do ART; tylko 1 opracowanie (*Nahuis 2009*) dotyczyło pacjentek z brakiem owulacji, u których nie uzyskano odpowiedzi na terapię CC: *Nahuis 2009*. Natomiast w przypadku populacji pacjentek z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (HH) odnaleziono jedynie 2 badania wtórne, jednak nie były one przeglądami systematycznymi, więc nie zostały opisane: *Dhillon 2008* i *Gibreel 2010*. Należy zaznaczyć, że w opracowaniach tych nie odnaleziono żadnych badań RCT spełniających kryteria przyjęte w niniejszym raporcie dotyczące interwencji i komparatora we wspomnianym wskazaniu (autorzy opisywali głównie badania bez randomizacji, a jedyna próba RCT dotyczyła porównania ██████████ + placebo). Szczegółowy opis przyczyn wykluczenia pozostałych publikacji zamieszczono w załączniku (patrz rozdział 3.3.). Charakterystykę włączonych badań wtórnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej rFSH alfa.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Wyniki badania	Wnioski	Źródło finansowania
<i>Populacja pacjentek ze wskazaniem do ART</i>					
T					
T					

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Wyniki badania	Wnioski	Źródło finansowania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Wyniki badania	Wnioski	Źródło finansowania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Wyniki badania	Wnioski	Źródło finansowania
-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Wyniki badania	Wnioski	Źródło finansowania
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Wyniki badania	Wnioski	Źródło finansowania
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Wyniki badania	Wnioski	Źródło finansowania
<p data-bbox="210 639 282 699">■</p>					

[Redacted text block]

Pomimo zastosowania szerszych kryteriów selekcji badań klinicznych, w większości opisywanych przeglądów uwzględniono badania RCT włączone w niniejszym raporcie: *Abate 2009*, *Balasz 2003*, *Bosch 2008* (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego *Bosch 2005* w dwóch opracowaniach), *Hugues 2001*, *Kilani 2003*, *Murber 2011*, *MERIT* (publikacja *Andersen 2006*), *Rashidi 2005*, *Selman 2002* i *Selman 2010* – prowadzone w populacji pacjentek ze wskazaniem do ART (opisane łącznie w 9 przeglądach) oraz *Balen 2007*, *Platteau 2006* i *Yarali 1999* – w populacji pacjentek z brakiem owulacji, u których nie uzyskano odpowiedzi na terapię CC (przegląd *Nahuis 2009*). Pozostałe próby kliniczne opisane przez autorów poszczególnych [Redacted]

[Redacted] Należy zaznaczyć, że w większości prac włączano abstrakty doniesień konferencyjnych prezentujące częściowe wyniki badań klinicznych i w niektórych przeglądach (*Lehert 2010*, *van Wely 2003* i *van Wely 2011*) sposób opisu tych doniesień nie był wystarczający do precyzyjnego określenia ocenianej interwencji lub do zidentyfikowania publikacji źródłowej zawierającej końcowe wyniki.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 6 listopada 2013 r.) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 1110 trafień (Pubmed 187, Embase 708, Cochrane 215). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 313 duplikatów. Pozostałe 797 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Włączano poprawnie zaprojektowane badania kliniczne z randomizacją, z równoczesną grupą kontrolną (tj. wykluczano próby RCT w układzie naprzemiennym, z ang. *cross-over*, a także badania „z quasi-randomizacją” lub w których proces przydziału do grup nie był wystarczająco jasno opisany aby stwierdzić jego losowość). Analiza tytułów oraz streszczeń odnalezionych rekordów umożliwiła wykluczenie 687 publikacji, 4 wykluczono z powodu uwzględnienia nieodpowiedniej populacji, 106 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 259 publikacji prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce. W kolejnych 20 publikacjach opisano badania, w których zastosowano nieodpowiedni komparator. Ponadto wykluczono 143 opracowania wtórne (przeglądy, monografie, notki wydawnicze, doniesienia prasowe), 132 abstrakty z doniesień konferencyjnych, oraz 23 publikacje wydane w innym języku niż uwzględniane w analizie (polski, angielski, francuski, niemiecki).

Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano 110 publikacji, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 94 pozycje: 56 z nieodpowiednią interwencją, 5 oceniających nieodpowiednią populację, 12 publikacji opisujących badanie o nieodpowiedniej metodyce oraz 15, w których nie opisywano poszukiwanych punktów końcowych, a także 5 publikacji z nieodpowiednim komparatorem oraz 1 opracowanie wtórne. Pozostałe 16 publikacji włączono do niniejszego raportu.

[Redacted text block]

[Redacted text block] podawanymi u pacjentek ze wskazaniem do ART; we wszystkich badaniach oceniane populacje były zgodne z kryteriami włączenia do polskiego Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016 (MZ 20/03/2013):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

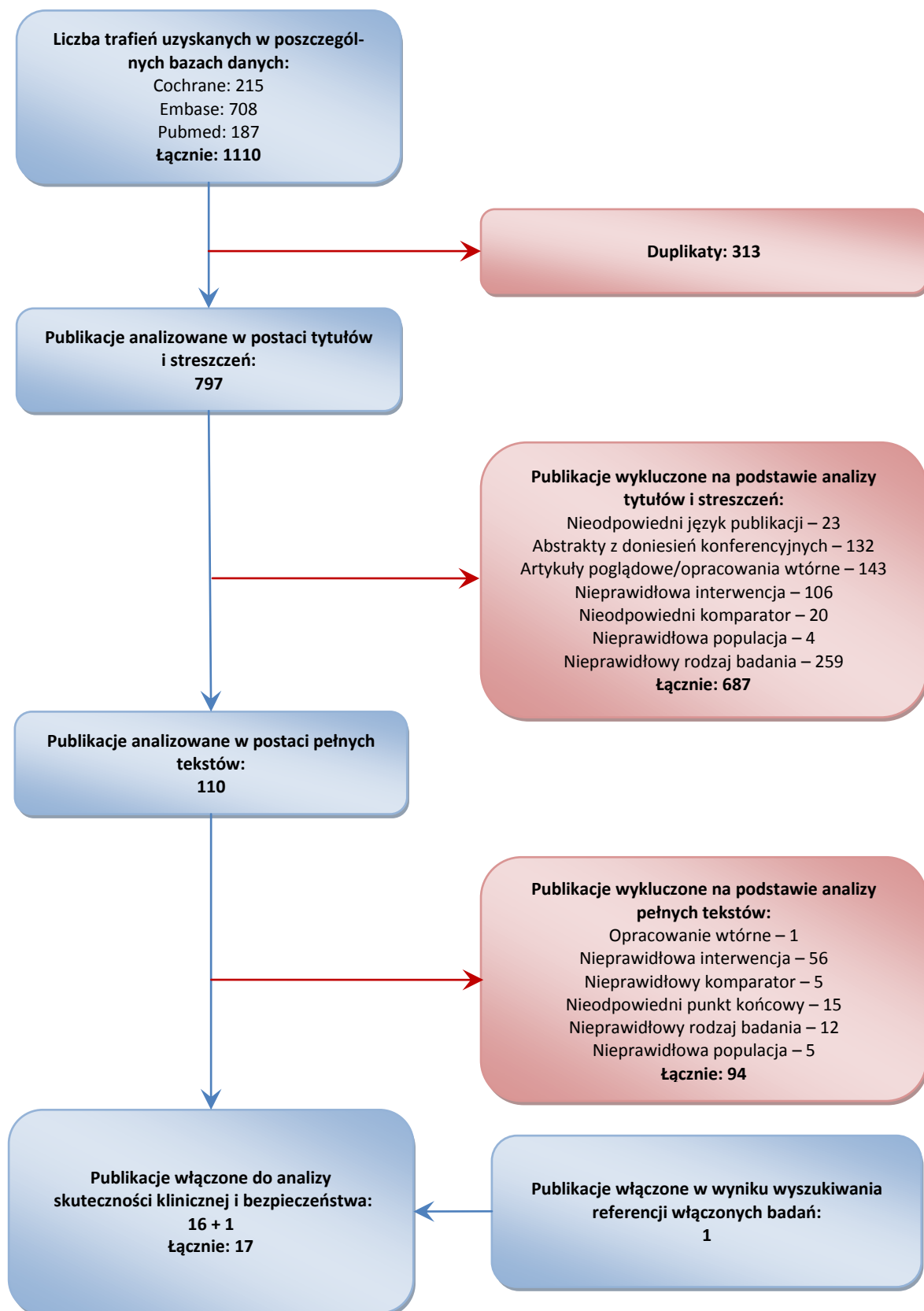
[Redacted] Nie odnaleziono prób dotyczących powyższego porównania w pozostałych analizowanych populacjach.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Po zakończeniu opisu głównej części raportu w bazach informacji medycznych przeprowadzono ponowne wyszukiwanie badań pierwotnych dotyczące okresu od głównego wyszukiwania do daty 31 stycznia 2014 roku. Uzyskano łącznie 29 nowych rekordów. W wyniku analizy tytułów i streszczeń nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia w niniejszej analizie. Przyczyną wykluczenia 6 pozycji była nieodpowiednia interwencja a kolejnych 16 niewłaściwa metodyka badania. Wykluczono także 6 duplikatów publikacji odnalezionych w wyniku głównego wyszukiwania lub jego aktualizacji oraz 1 publikację w języku innym niż uwzględniane (polskim, angielski, niemiecki, francuski).

1.5. Brak jajczkowania u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kłomifenu

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Ocenę efektywności klinicznej rekombinowanego FSH alfa (rFSH alfa, produkt: Gonal-f) w porównaniu do [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy dotyczące metodyki opisywanych badań.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [Redacted] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu cytrynianu klomifenu (CC).

Bada- nie	Hipoteza badawcza	Klasyfi- kacja AOTM/ punkta- cja Jadad	Okres obser- wacji	Ocena mocy bada- nia	Liczeb- ność grup	Typ analiz	Liczba ośrod- ków	Sponsor
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]

Tabela 9.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów 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 text block]

[Redacted text block]

Etap badania	Badanie	Platteau 2006		Balen 2007		Taketani 2010		Yarali 1999	
		rFSH	HP-hMG	rFSH	uFSH	rFSH	uFSH	rFSH	uFSH
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]



1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniach *Balen 2007*, *Platteau 2006* i *Yarali 1999* uczestniczyły pacjentki z II grupy niepłodności wg klasyfikacji WHO, a w próbie *Taketani 2010* kobiety z populacji zbliżonej do tej grupy, niepłodność z przewlekłym brakiem jajczkowania (brak miesiączki lub rzadkie miesiączki; lub cykle bez owulacji na podstawie stężenia progesteronu u kobiet z cyklami o długości 21-35 dni). Do próby *Taketani 2010* włączano kobiety z cyklami bezowulacyjnymi spowodowanymi zaburzeniami czynności podwzgórza lub przysadki (z lub bez PCOS). We wszystkich badaniach włączano pacjentki, u których wcześniejsze leczenie cytrynianem klomifenu (CC) nie przyniosło oczekiwanego efektu – nie wystąpiła owulacja lub nie stwierdzono ciąży po skutecznej indukcji owulacji za pomocą CC. W badaniach *Balen 2007* i *Platteau 2006* zaznaczono, że czas trwania niepłodności nie mógł być krótszy niż 1 rok.

Do badania *Yarali 1999* włączano kobiety z obydwojma drożnymi jajowodami oraz prawidłowymi parametrami nasienia partnera wg kryteriów WHO, natomiast w próbach *Balen 2007* i *Platteau 2006* mogły uczestniczyć pacjentki z jednym drożnym jajowodem, których partnerzy mieli nasienie o jakości umożliwiającej wykonanie IUI (lub nasienie dawcy). W badaniu *Taketani 2010* dopuszczano obecność zespołu policystycznych jajników (PCOS), który stwierdzano na podstawie określonych kryteriów. W pozostałych próbach nie podano informacji odnośnie PCOS, ale wiadomo, że w próbie *Platteau 2006* część pacjentek miała PCOS, ponieważ ich obecność stanowiła czynnik dopasowania w analizie efektywności.

Włączano pacjentki w wieku od 18 do 39 lat (37 lat w *Yarali 1999*), w ogólnie dobrym stanie fizycznym i psychicznym, bez istotnych klinicznie chorób ogólnoustrojowych. Szczegółowy opis kryteriów selekcji zawiera Tabela 11. W badaniach *Balen 2007* i *Platteau 2006* zastosowane były takie same kryteria selekcji (w tabeli przedstawiono je łącznie w tej samej kolumnie).

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED]

Badanie Kryterium	Platteau 2006 (rFSH vs [REDACTED]); Balen 2007 (rFSH vs [REDACTED])	Taketani 2010 (rFSH vs [REDACTED])	Yarali 1999 (rFSH vs [REDACTED])
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 Kryterium	Platteau 2006 (rFSH vs █████); Balen 2007 (rFSH vs █████)	Taketani 2010 (rFSH vs █████)	Yarali 1999 (rFSH vs █████)
█████	█████ █████ █████	█████ █████	█████ █████
█████	█████ █████	█████ █████	█████ █████
█████	█████ █████ █████	█████ █████	█████ █████ █████
█████	█████ █████ █████ █████	█████ █████	█████ █████ █████

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

We włączonych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych, z wyjątkiem danych dotyczących charakterystyki cyklu menstruacji w badaniu *Balen 2007* (brak lub rzadkie miesiączki: 62,8% vs 79,5%, odpowiednio w grupach rFSH i kontrolnej), a w badaniu *Platteau 2006* odsetka osób otyłych (BMI \geq 30 kg/m², 15,1% vs 33,0% odpowiednio w grupach rFSH i kontrolnej) oraz wcześniejszego niepowodzenie owulacji po CC (odpowiednio 37,6% vs 53,8%).

W badaniach uczestniczyły pacjentki w podobnym wieku, o średniej około 30 lat. Były to pacjentki o BMI wskazującym na prawidłową masę ciała (około 25 kg/m²), w badaniu *Taketani 2010* wartość tego wskaźnika była trochę mniejsza, średnia wynosiła 21 kg/m². Niepłodność pierwotna występowała u około 60% par uczestniczących w badaniach. W próbie *Yarali 1999* nie podano takich informacji. Natomiast w badaniu tym czas trwania niepłodności był najdłuższy, średnia 8 lat. W pozostałych próbach czas trwania niepłodności był podobny – średnia od 2 do 3 lat.

W badaniach *Balen 2007* i *Platteau 2006* podano, że średnia liczba wcześniejszych prób indukcji owulacji wynosiła około 5, w tym średnia liczba indukcji z udziałem cytrynianu kломifenu 4. U większości (u ponad 60%) pacjentek przyczyną niepowodzenia cyklu z CC był brak ciąży pomimo skutecznego wywołania owulacji (u pozostałych pacjentek owulacja nie wystąpiła). Odmienne było w grupie kontrolnej z badania *Platteau 2006*, u 53,8% pacjentek niepowodzenie CC stanowiła nieskuteczna indukcja owulacji. W pozostałych badaniach nie przedstawiono takich danych.

We wszystkich próbach uczestniczyły pacjentki z przewlekłymi zaburzeniami owulacji. W badaniach *Balen 2007* i *Platteau 2006* u większości (62,8% vs 79,5%, odpowiednio w grupach rFSH i kontrolnej) miesiączka nie występowała lub cykle menstruacyjne były rzadkie, natomiast pozostałe pacjentki (odpowiednio 37,2% i 20,5%) miały cykle bezowulacyjne przy prawidłowej długości cyklu menstruacyjnego. W badaniu *Taketani 2010* większość pacjentek również miała rzadkie miesiączki (około 70%) lub nieregularne cykle menstruacyjne (około 20%). Dodatkowo u około jednej czwartej pacjentek zdiagnozowano PCOS. W próbie *Yarali 1999* nie scharakteryzowano rodzajów zaburzeń owulacji.

Szczegółową charakterystykę włączonych populacji zawiera tabela poniżej.

Tabela 12.

Bada- nie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [lata]	Niepłodność pierwotna, n (%)	Średni czas trwania niepłodności (SD) [lata]	Średnia liczba cykli indukcji owulacji (SD)	Średnia liczba cykli indukcji owulacji z CC (SD)	Niepowodzenie CC, n (%)	Przyczyna kobiecej niepłodności, n (%)

Bada- nie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [lata]	Niepłodność pierwotna, n (%)	Średni czas trwania niepłodności (SD) [lata]	Średnia liczba cykli indukcji owulacji (SD)	Średnia liczba cykli indukcji owulacji z CC (SD)	Niepowodzenie CC, n (%)	Przyczyna kobiecej niepłodności, n (%)

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We włączonych badaniach oceniano skuteczność stymulacji jajników różnymi gonadotropinami u pacjentek z brakiem jajczkowania, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis interwencji stosowanej we włączonych badaniach.

Tabela 13.

Badanie	gonadotropina	Stymulacja jajników dawkowanie	Sukces sty- mulacji	Wywołanie owulacji	Zapłodnienie	Dodatkowe informacje

Badanie	Stymulacja jajników gonadotropina dawkowanie	Sukces stymulacji	Wywołanie owulacji	Zapłodnienie	Dodatkowe informacje
<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>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badanie	gonadotropina	Stymulacja jajników dawkowanie	Sukces stymulacji	Wywołanie owulacji	Zapłodnienie	Dodatkowe informacje
■	■	■	■	■	■	■

Badanie	gonadotropina	Stymulacja jajników dawkowanie	Sukces stymulacji	Wywołanie owulacji	Zapłodnienie	Dodatkowe informacje

1.5.4. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej rFSH alfa wykonano w dwóch wariantach: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizowanych badaniach ocena skuteczności wykonywana była w populacji ITT (badania [REDACTED]

[REDACTED] czyli wśród pacjentek poddanych randomizacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniach prezentowano różne punkty końcowe, we wszystkich głównym celem była indukcja owulacji, a odsetek pacjentek, u których wystąpiła owulacja stanowił główny punkt końcowy. Dodatkowo podano informacje o pacjentkach uzyskujących tzw. „sukces owulacji”, czyli określoną w protokole wielkość pęcherzyka jajnikowego, podawano też odsetek pacjentek uzyskujących 1 dominujący pęcherzyk. Ponadto podawano informacje o ciążyach (klinicznych i trwających), o żywych urodzeniach i utracie ciąży. Przedstawiono również dane o zużyciu leków, częstości przerywania cyklu stymulacji oraz o ryzyku wystąpienia OHSS. W badaniu [REDACTED] obserwacja trwała do stwierdzenia ciąży klinicznej, nie przedstawiono wyników z dalszego rozwoju ciąży.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu [REDACTED] podano wyniki skuteczności uzyskane w pierwszym cyklu stymulacji (n = 51) oraz wyniki ogółem dla wszystkich przeprowadzonych cykli stymulacji (n = 96). W niniejszej analizie przedstawiono obydwa zestawy danych, jednak w metaanalizach danych wykorzystano jedynie wyni-

ki dla pierwszego cyklu (zgodność z pozostałymi próbami, w których pacjentki poddawano tylko jednemu cyklowi stymulacji).

1.5.4.1. Spełnienie kryteriów podania hCG

W analizowanych badaniach za sukces stymulacji uznawano spełnienie kryteriów podania hCG, czyli uzyskanie pęcherzyka jajnikowego o średnicy ≥ 17 mm (≥ 18 mm w [REDACTED]), lub ≥ 2-3 pęcherzyki o średnicy ≥ 15 mm w badaniach [REDACTED]. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 14. [REDACTED]

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

1.5.4.1. Wystąpienie owulacji

Wystąpienie owulacji było głównym punktem końcowym ocenianym w badaniach. W każdej z prób przedstawiono definicje, które były zgodne pomiędzy badaniami (w niektórych badaniach szczególnie skomentowano dodatkowe przypadki).

W badaniach [redacted] wystąpienie owulacji stwierdzano gdy w połowie fazy lutealnej stężenie progesteronu wynosiło ≥ 25 nmol/l ($\geq 7,9$ ng/ml); brak danych o owulacji uznawano za niepowodzenie owulacji (w pierwszej próbie pacjentki, które zakończyły badanie przed oceną owulacji [n = 10] w analizie statystycznej również miały przypisany brak owulacji); ponadto w przypadku braku pomiaru stężenia progesteronu w połowie fazy lutealnej, uwzględniano wystąpienie owulacji przy stwierdzeniu ciąży klinicznej (autorzy badania [redacted] raportowali jeden taki przypadek, a w *Platteau 2006* zaznaczono, że taki przypadek nie wystąpił).

W pozostałych badaniach wystąpienie owulacji definiowano jako stężenie progesteronu w surowicy w połowie fazy lutealnej ≥ 5 ng/ml (lub potwierdzenie ciąży klinicznej w [redacted], jednak autorzy podali, że u żadnej pacjentki ze stężeniem tego hormonu < 5 ng/ml nie stwierdzono owulacji na podstawie ciąży klinicznej). W badaniu [redacted] podano odsetek owulacji (*ovulation rate*) w 1. cyklu stymulacji i we wszystkich cyklach stymulacji.

W badaniach [redacted] zakładano hipotezę nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*), a w próbie [redacted] hipotezę wyższości jednej z interwencji (*superiority*).

W badaniach [redacted] przyjęto próg *non-inferiority* dla różnicy odpowiednio [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

W poniższej tabeli podano liczby i odsetki pacjentek, u których stwierdzono wystąpienie owulacji i obliczono korzyść względną pomiędzy grupami. Przedstawiono również bezwzględną różnicę odsetków między grupami razem z przedziałem ufności (wyniki przedstawione przez autorów badań).

[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]



1.5.4.2. Uzyskanie 1 dominującego pęcherzyka w stymulacji

[Redacted text]

[Redacted text]

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

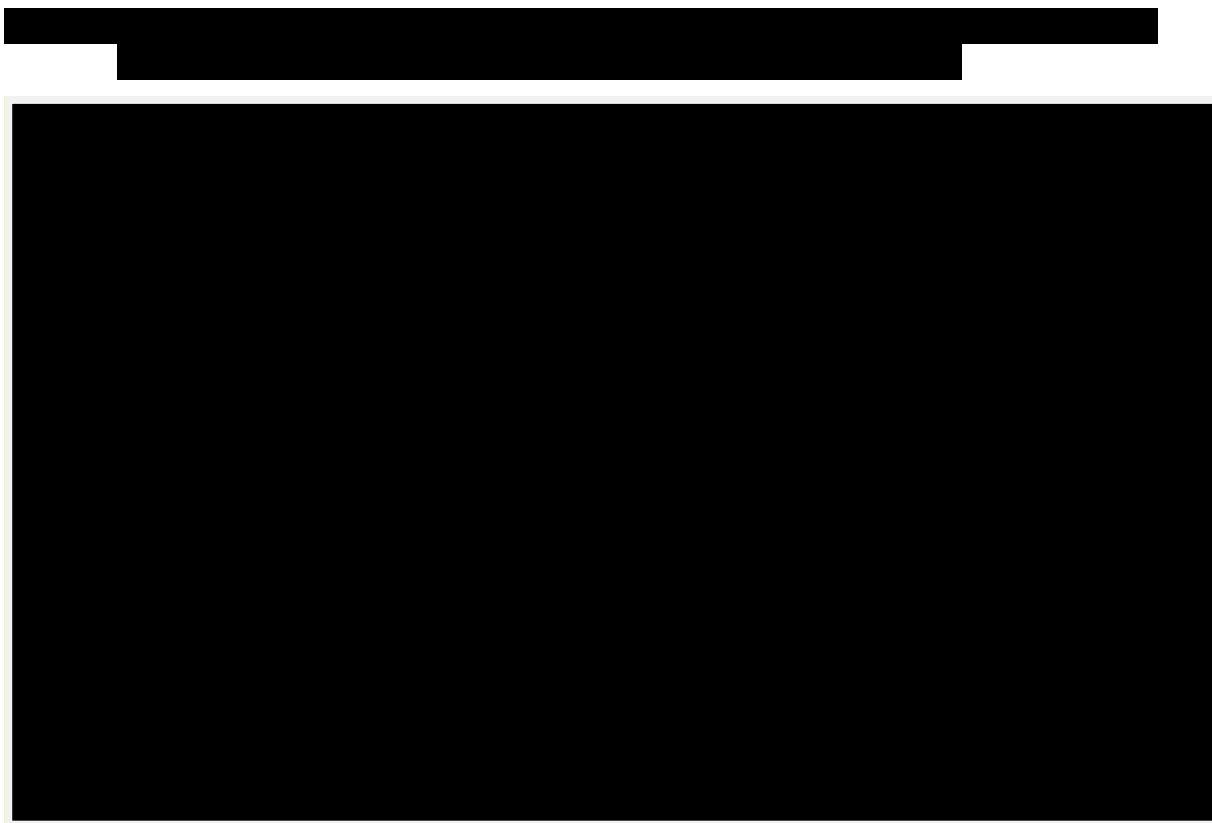
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.5.4.3. Cięża kliniczna

We wszystkich opisywanych badaniach przedstawiono dane dotyczące częstości ciąż klinicznych (*clinical pregnancy*). Ciążę kliniczną stwierdzano na podstawie obecności pęcherzyka ciążowego widocznego w badaniu USG po 5-7 tygodniach od podania hCG, ze słyszalnym biciem serca w badaniach

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

1.5.4.4. Cięża trwająca

W badaniach [redacted] podano dane o liczbie trwających ciąż (*ongoing pregnancy*), definiowanych jako obecność przynajmniej jednego żywego płodu 12 (\pm 2) tygodni po podaniu hCG. Przedstawiono dane ogółem o ciążach trwających oraz o pojedynczych ciążach trwających. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18. [redacted]

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

1.5.4.5. Cięże mnogie

W każdym z opisywanych badań podano informacje na temat częstości ciąż mnogich. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące tego punktu końcowego, odsetek obliczono na liczbę pacjentek poddanych randomizacji (populacja ITT).

Tabela 19.

Błędnie	Błędnie						
	1	2	3	4	5	6	7
Błędnie							
Błędnie							Błędnie
Błędnie							
Błędnie							Błędnie
Błędnie							Błędnie
Błędnie							Błędnie
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							
Błędnie							

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.4.6. Żywe urodzenia

W badaniach [Redacted] podano dane o ciążach zakończonych żywym urodzeniem. Przedstawiono również informacje o urodzeniach pojedynczych i mnogich. Zaznaczono, że 5% różnica między grupami w częstości żywych urodzeń uważana jest za różnicę istotną klinicznie. Wszelkie dane dotyczące tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej, odsetki obliczono dla całej populacji ITT.

Tabela 20. [Redacted]

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

The table is a large grid with approximately 10 columns and 15 rows. The top and bottom rows are highlighted in a dark blue color. The text within the cells is almost entirely obscured by black redaction bars. Some visible fragments include the words "Gonal-f" and "folitropina" in the top row, and "cytrynianu kломifenu" in the second row. The table appears to be a detailed schedule or data table related to the clinical trial or treatment protocol mentioned in the header.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.4.10. Zużycie gonadotropin

W każdym z badań przedstawiono dane dotyczące zużycia gonadotropin w trakcie stymulacji jajników. W badaniu [Redacted] wyniki przedstawiano w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki cyklu menstruacyjnego (brak miesiączki – BM, rzadkie miesiączki – RM, brak owulacji – BO), jednak na potrzeby niniejszego raportu obliczono średnią ważoną ze wszystkich grup, tak aby uzyskać wynik ogółem dla całej populacji (by można go było uwzględnić w metaanalizie danych razem z innymi badaniami). Autorzy prób klinicznych podali całkowitą dawkę podanych gonadotropin oraz liczbę dni stymulacji jajników gonadotropinami (w próbie [Redacted] liczba nie uwzględniała tzw. „dni wolnych”). Wartości przedstawiono w postaci średnich i odchyłeń standardowych, jedynie w badaniu [Redacted] zużytą dawkę gonadotropin przedstawiono w postaci median i zakresów. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 24.

[Redacted Table Content]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

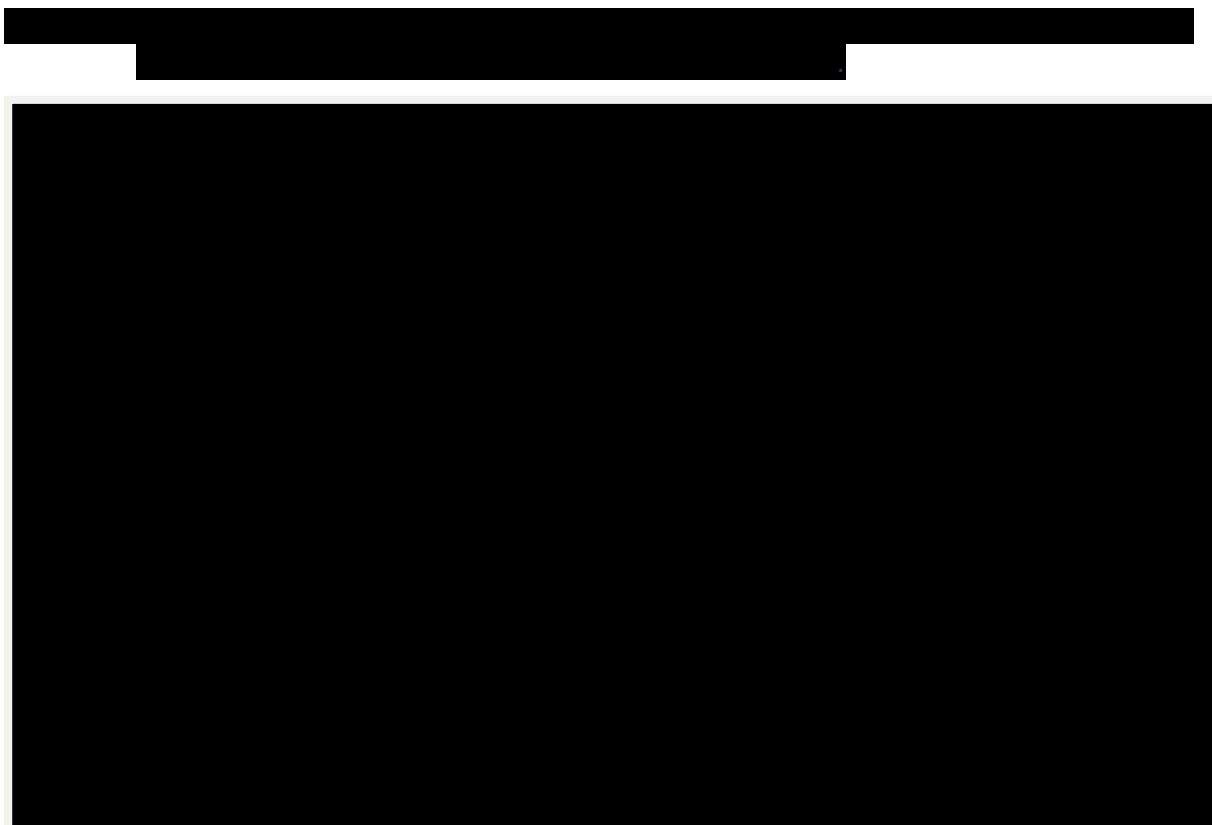
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



1.5.4.11. Czas stymulacji jajników gonadotropinami

W każdym z badań przedstawiono dane dotyczące czasu trwania stymulacji jajników (liczba dni). W badaniu [redacted] wyniki przedstawiano w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki cyklu menstruacyjnego (brak miesiączki – BM, rzadkie miesiączki – RM, brak owulacji – BO), jednak na potrzeby niniejszego raportu obliczono średnią ważoną ze wszystkich grup, tak aby uzyskać wynik ogółem dla całej populacji (by można go było uwzględnić w metaanalizie danych razem z innymi badaniami). Autorzy prób klinicznych podali całkowitą dawkę podanych gonadotropin oraz liczbę dni stymulacji jajników gonadotropinami (w próbie [redacted] liczba nie uwzględniała tzw. „dni wolnych”). Wartości przedstawiono w postaci średnich i odchyłeń standardowych. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 25. [redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.4.12. Przerwanie cyklu stymulacji jajników

W każdym z badań autorzy przedstawili dane dotyczące liczby pacjentek, u których przerwano stymulację jajników gonadotropinami. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26.

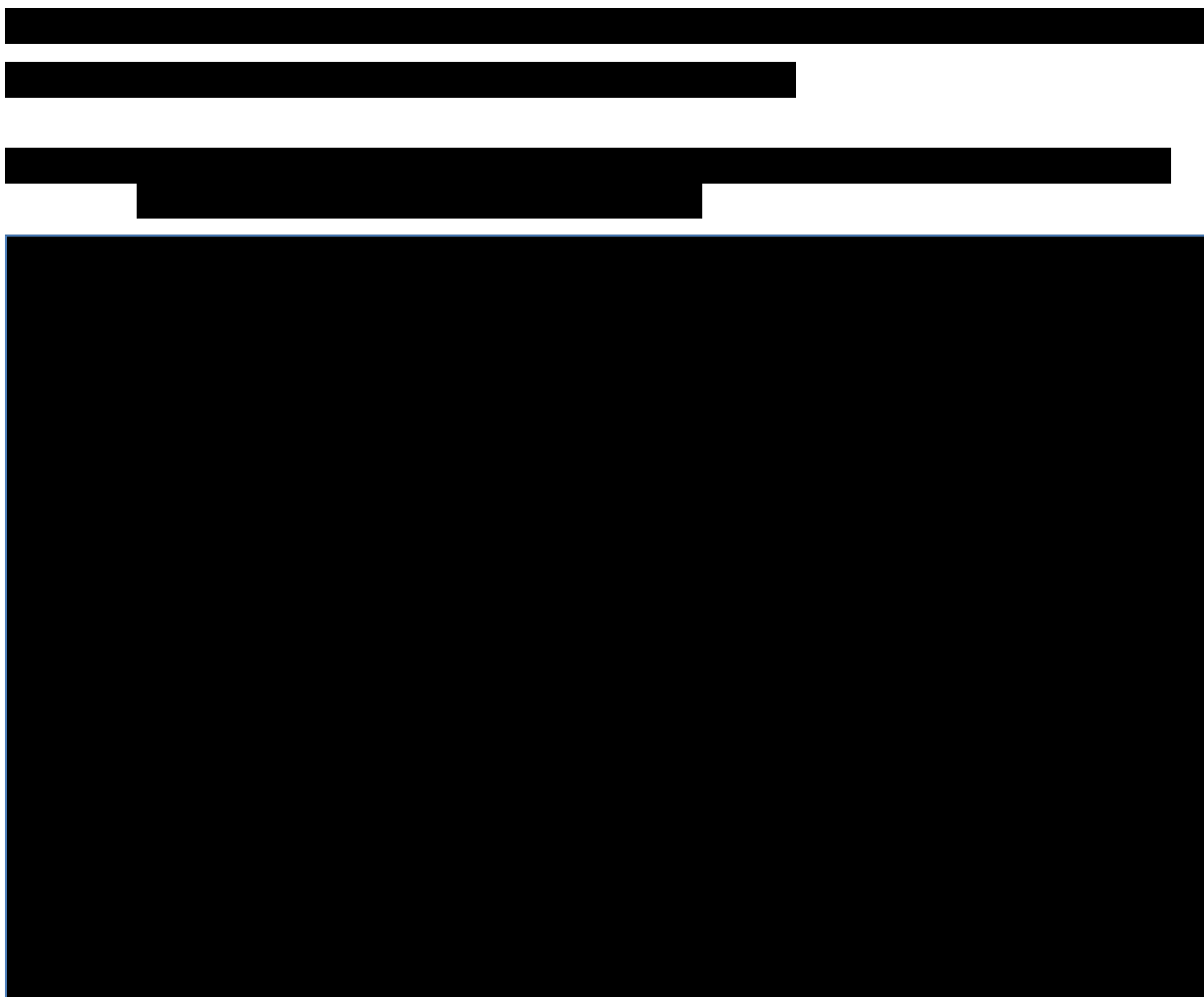
[Redacted Table Content]



1.5.5. Bezpieczeństwo

W trzech badaniach ([redacted]) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowanych interwencji. Natomiast w badaniu [redacted] podano jedynie, że nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z podawanym lekiem (ang. *adverse drug reactions*); w pozostałych próbach klinicznych analiza bezpieczeństwa była bardziej szczegółowa. Wykonywano ją w populacji poddanej leczeniu, w grupach zgodnych z otrzymaną gonadotropiną. W próbach ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia wykonywana była przez cały czas podawania gonadotropin, w badaniach [redacted] godzinę i 24 godziny po podaniu leku. Autorzy próby [redacted] podali dane o najczęstszych ($\geq 5\%$ w jednej z grup) działaniach niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*), w pozostałych przedstawiono dane o wszystkich odnotowanych AEs.

W poniższych rozdziałach przedstawiono tabelarycznie dane o liczbie i odsetku pacjentek, u których występowały poszczególne działania niepożądane. W przypadku, gdy dane działanie niepożądane raportowano w więcej niż jednym badaniu, wykonywano metaanalizę danych, której wynik przedstawiano graficznie na wykresie. Wyniki istotne statystycznie każdorazowo wyróżniono pogrubioną czcionką i obliczono dla nich wskaźnik NNH.



1.5.5.1.1. Poważne działania niepożądane

W badaniu [redacted] podano dane o częstości poważnych (*serious*) działań niepożądanych (SAEs). Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 28. [redacted]

[redacted]	[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

The table is a large grid with approximately 10 columns and 15 rows. The top row is a header row with a dark blue background. The subsequent rows are data rows, with alternating light blue and white backgrounds. The text within the cells is almost entirely obscured by black redaction bars. Some small black squares are visible in the data rows, possibly representing missing data or specific markers. The redactions are most prominent in the middle and lower sections of the table.

[Redacted text block]

[Redacted table content]

1.5.5.1.9. Cięża pozamaciczna

Tylko w badaniu [Redacted] raportowano wystąpienie ciąży pozamacicznej, dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 36.

[The content of this table is almost entirely obscured by black redaction bars. The visible structure includes a header row with multiple columns, followed by several rows of data, and a footer row. The redactions are represented by solid black rectangles of varying widths and heights covering the text within the table cells.]

[Redacted Table Content]

1.5.5.2. Reakcje niepożądane w miejscu podania leku

W opisywanych badaniach ocena tolerancji w miejscu podania leku była podobna u pacjentek w obu grupach i u większości z nich reakcje w miejscu podania zaklasyfikowano jako łagodne. Autorzy badania [Redacted] przedstawili tylko dane dotyczące częstości reakcji o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (*moderate or severe*). Wyniki i opis takich obserwowanych reakcji w miejscu podania leków znajduje się w kolejnych rozdziałach. Natomiast w tabeli poniżej podano dane o częstości reakcji niepożądanych w miejscu podania leku odnotowanych w badaniu [Redacted]

Tabela 39.

[Redacted table content]

[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]

[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 text block]								

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]								

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.6. Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych udało się zidentyfikować 12 prób, które oceniały skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania rFSH alfa w porównaniu do

[Redacted text block containing 12 clinical trial descriptions]

Szczegółowe informacje na temat metodyki opisywanych prób zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 45. [Redacted table title]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 Table Content]

wzięły udział tylko te pacjentki, które nie miały wcześniej stosowanych procedur IVF/ICSI (pierwsza próba IVF/ICSI), natomiast w kolejnych pięciu ([REDACTED] [REDACTED]) uwzględniono kobiety, które poddawane były już wcześniej procedurom ART – zaznaczono w nich, że włączono pacjentki poddane mniej niż 3 wcześniejszym próbom zapłodnienia IVF/ICSI, z wyjątkiem badania [REDACTED] gdzie wymagano 3-5 wcześniejszych prób IVF (lub ICSI). W przypadku dwóch badań, [REDACTED], nie przedstawiono wymogów odnośnie wcześniejszego leczenia niepłodności; w drugim z tych badań przedstawiona mediana wraz z zakresem sugerowała wykonanie maksymalnie 5 wcześniejszych procedur IVF (mediana 2, zakres: 0-5).

W analizowanych badaniach włączono głównie pacjentki z niepłodnością spowodowaną przez czynnik jajowodowy lub o niewyjaśnionej przyczynie, a także z niepłodnością wynikającą z czynnika męskiego. Przeważnie włączano pacjentki o prawidłowej budowie macicy oraz jajników i regularnych cyklach menstruacyjnych, a także prawidłowych wyjściowych wartościach stężeń hormonów płciowych, takich jak FSH czy estradiol. W badaniach dozwolono udział pacjentek w różnym wieku, od 18 do 39 lat, w żadnym nie uwzględniono kobiet powyżej 40. roku życia. W większości prób wymagano również prawidłowych wartości BMI u uwzględnianych kobiet. Istotne schorzenia ogólnoustrojowe lub zaburzenia hormonalne często były przyczynami wykluczenia pacjentek z analizowanych badań.

Szczegółowe informacje na temat kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych uczestniczących w danym badaniu zestawiono w tabeli poniżej.

	Tętno	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
-						
-						

[Redacted content]

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

Kliniczne badania		Wykazanie skuteczności		Bezpieczeństwo		Wskazania	
Wskazania	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność
...
...
...
...
...
...
...

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem, we włączonych badaniach oceniano podobne populacje. Były to pacjentki ze wskazaniami do IVF/ICSI, których średni wiek wynosił około 31 lat, przy czym najwyższą średnią (około 36 lat) odnotowano w badaniu [REDACTED]. Różnica ta wynikała prawdopodobnie z faktu włączania pacjentek w zaawansowanym wieku reprodukcyjnym, 35-39 lat. Pacjentki włączone do poszczególnych badań charakteryzowały się również zbliżoną wartością współczynnika BMI, którego średnia w analizowanych próbach wynosiła około 24 kg/m². Średni czas trwania niepłodności był zróżnicowany i wynosił od 4 do prawie 9 lat, przy czym najwyższe wartości odnotowano w badaniu [REDACTED] w którym włączono pacjentki w późnym wieku reprodukcyjnym.

Problemy z płodnością pacjentek biorących udział w większości analizowanych badań wynikały głównie z czynnika męskiego; w przypadku badania *MERIT* najczęstszą przyczyną była niepłodność o niewyjaśnionym pochodzeniu. Z kolei u pacjentek w próbie [REDACTED] przyczyną niepłodności u większości był czynnik jajowodowy. Poza wspomnianym badaniem [REDACTED], gdzie niepłodność pierwotna dotyczyła zaledwie 30% (co również może być tłumaczone zaawansowanym wiekiem reprodukcyjnym i długim czasem trwania niepłodności kobiet uwzględnionych w tej próbie), większość pacjentek (około 60-90%) wcześniej nie była w ciąży i niepłodność stwierdzano w związku z pierwszą próbą uzyskania potomstwa (niepłodność pierwotna).

W żadnym z badań nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w najważniejszych charakterystykach wyjściowych badanych pacjentek. Szczegóły dotyczące wybranych charakterystyk w poszczególnych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 49.

[REDACTED]

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

+							

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

1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

[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]



Lp. porządkowy	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	



Lp. porządkowy	Imię i nazwisko	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
1	Kowalska Anna	165	55	55	55	55
2	Kowalska Anna	165	55	55	55	55
3	Kowalska Anna	165	55	55	55	55

1.6.4. Skuteczność kliniczna – rFSH alfa vs [REDACTED] we wskazaniu do wykonania ART

Poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej rFSH alfa w porównaniu do [REDACTED]. Do analizy wybrano punkty końcowe pozwalające ocenić efekt leku w stymulacji jajników: zużycie gonadotropin w trakcie COH, liczba dni stymulacji, niepowodzenie procedury ART, liczba uzyskanych oocytów (w tym oocytów dojrzałych), odsetek zapłodnień, częstość implantacji zarodków, ciąży kliniczne, trwające oraz mnogie, odsetek żywych urodzeń, poronienia/aborcje oraz zespół hiperstymulacji jajników (OHSS). Z uwagi na fakt, że w części badań wyniki przeliczano na populację *per protocol*, a w innych na ITT, ujednolicono sposób prezentacji danych przeliczając w miarę konieczności wyniki na populację ITT, co umożliwiło wykonanie metaanaliz z poszczególnych badań. Wyjątek stanowił punkt końcowy utrata ciąży, gdzie wyniki przeliczono na liczbę ciąż klinicznych. Dla punktów ciągłych wykorzystywano liczebność przedstawioną w badaniach (nie przeliczając na ITT), gdyż dla takiej liczebności liczone były średnie oraz SD. Miary efektu (MD w przypadku danych ciągłych oraz RR/RB dla danych dychotomicznych) zostały obliczone przez autorów niniejszego raportu; w przypadku gdy w badaniu prezentowano wartość p dla oceny różnic pomiędzy grupami również została ona przedstawiona.

1.6.4.1. Zużycie gonadotropin w trakcie COH

Zużycie gonadotropin w trakcie stymulacji jajników wyrażano w analizowanych badaniach na dwa sposoby: albo przez całkowitą ilość zastosowanych gonadotropin, albo przez średnią liczbę zużytych ampułek leku. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne statystycznie wyniki oceny różnic pomiędzy grupami.

Tabela 51. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

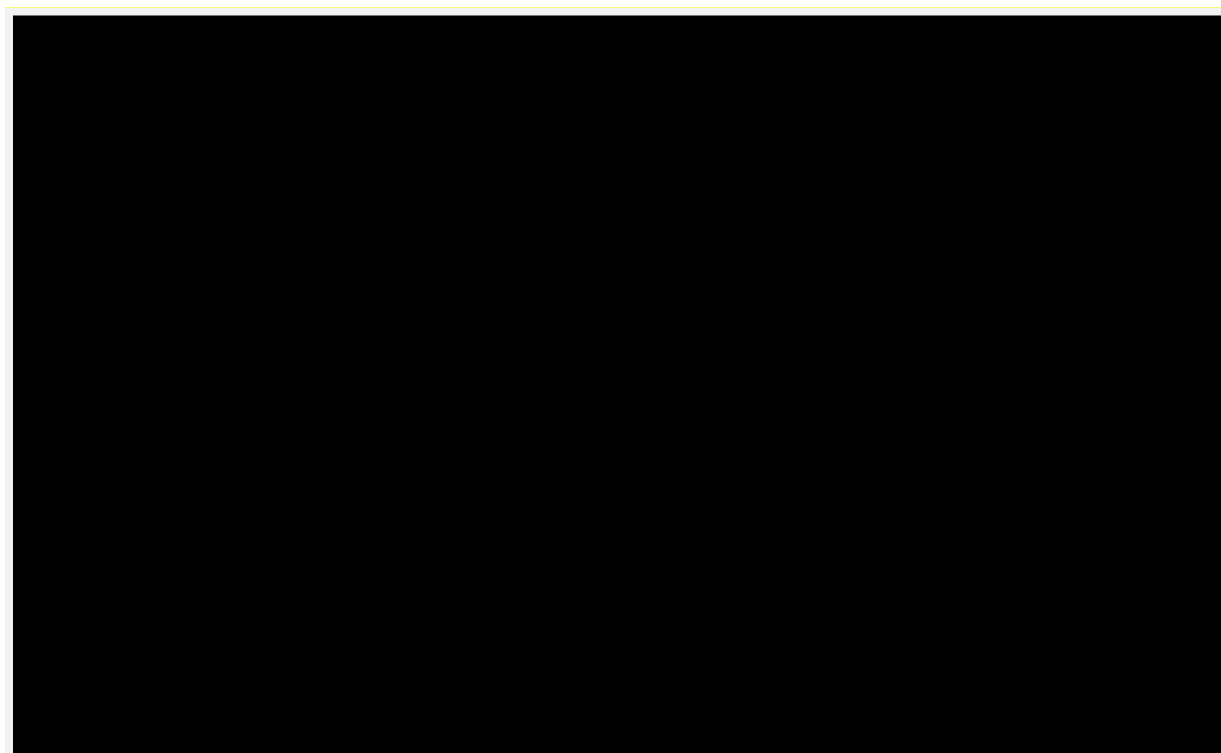
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.6.4.3. Niepowodzenie procedury ART

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych, u których wystąpiło niepowodzenie procedury ART na którymkolwiek etapie (niepowodzenie stymulacji, zapłodnienia, transferu zarodków). Uzyskane liczebności obliczono na podstawie danych o przeptywie w chorych w każdym z badań. Tam gdzie było to możliwe obliczono ryzyko względne wystąpienia niepowodzenia procedury ART w grupie otrzymującej rFSH alfa w stosunku do grupy otrzymującej [Redacted]. Istotnie statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

[Redacted text]

[Redacted text]

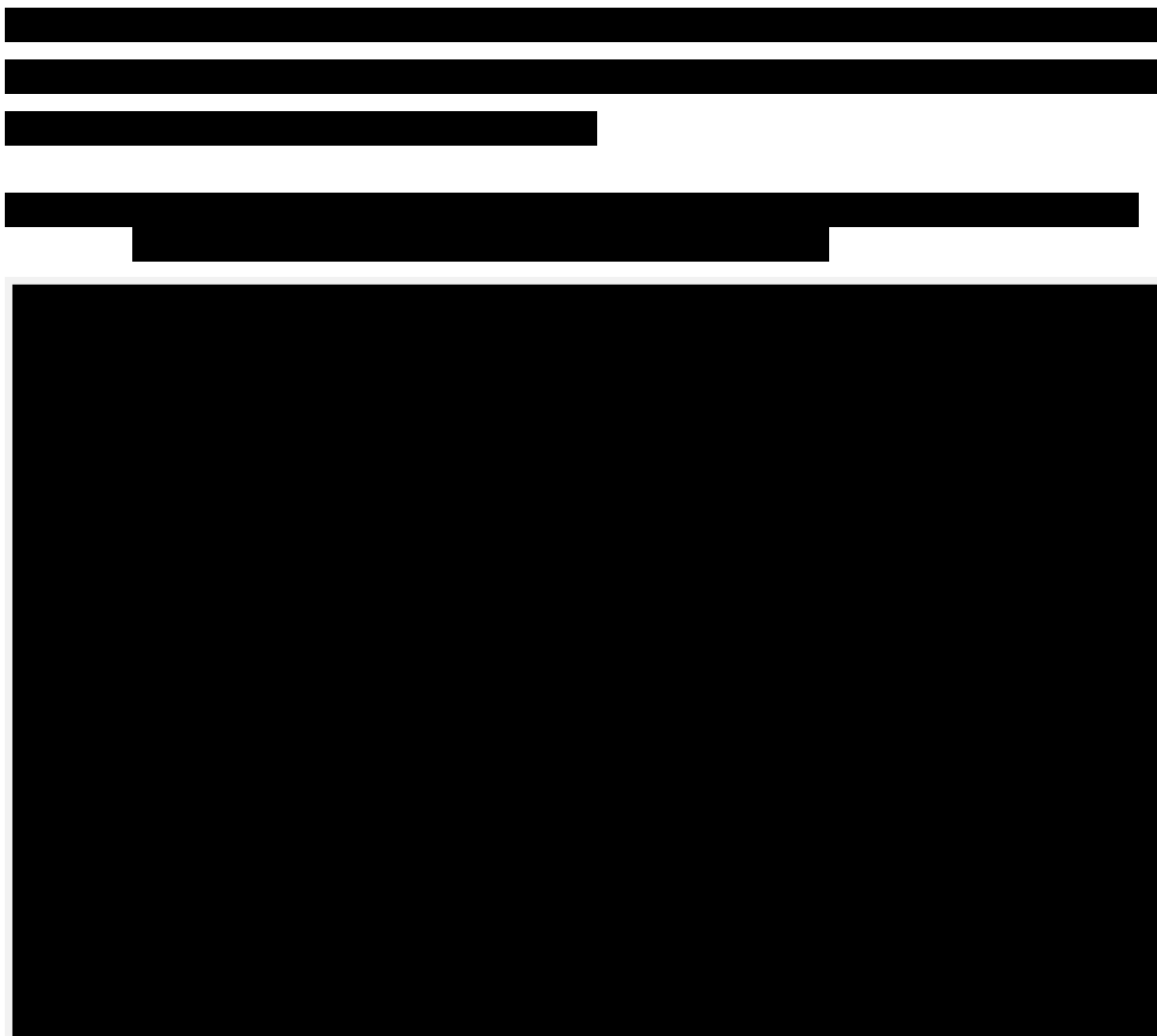
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



1.6.4.4. Liczba uzyskanych oocytów

W analizowanych badaniach przedstawiono średnią liczbę uzyskiwanych oocytów (z wyjątkiem badania [redacted] gdzie podano jedynie ogólną liczbę uzyskanych oocytów) i dane dotyczące tego punktu końcowego oraz różnicę wyników pomiędzy analizowanymi badaniami zebrano w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono statystycznie istotne wyniki.

Tabela 54. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

№	Imię i nazwisko	Data	Wiek	Waga	Wzrost	Temperatura	Ciężar ciała
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]



1.6.4.5. Odsetek zapłodnień

Odsetek zapłodnień przedstawiono w większości analizowanych badań w postaci wartości procentowej, która zwyczajowo oznacza odsetek zapłodnionych oocytów względem wszystkich uzyskanych komórek jajowych. Jedynie w próbach [Redacted] przedstawiono średnie odsetki zapłodnień wraz z odchyleniem standardowym (lub błędem standardowym) umożliwiające obliczenie różnic pomiędzy grupami. Dane uzyskane z analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 56. [Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6.4.6. Częstość implantacji zarodków

Częstość implantacji zarodków najczęściej definiowana jest jako stosunek zaobserwowanych pęcherzyków ciążowych do liczby transferowanych zarodków, jednak w większości analizowanych badań podano jedynie sam odsetek implantacji, co uniemożliwiło obliczenie korzyści względnej implantacji zarodka w grupie rFSH alfa w porównaniu do grupy z [REDACTED], choć w niektórych próbach przedstawiono wartość „p” dla oceny różnic pomiędzy grupami. Jedynie próby [REDACTED] [REDACTED] pozwoliły na oszacowanie korzyści względnej pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki uzyskane z poszczególnych badań zestawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6.4.7. Cięża kliniczna

Dane dotyczące częstości występowania ciąży klinicznej w analizowanych badaniach zebrano w tabeli poniżej. Przez ciążę kliniczną najczęściej rozumiano potwierdzoną w obrazie USG obecność pęcherzyka ciążowego po kilku tygodniach od zapłodnienia. Autorzy najczęściej przedstawiali odsetek pacjentek, które uzyskały ciążę kliniczną na wszystkie pacjentki poddane randomizacji – wyjątek stanowiły badania [REDACTED], gdzie odsetek ciąż klinicznych przeliczano na liczbę pacjen-

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6.4.8. Cięża trwająca

W badaniu [REDACTED] ciążę trwającą definiowano jako ciążę utrzymującą się > 12 tygodni, w badaniach [REDACTED] powyżej 10 tygodni, natomiast w [REDACTED] powyżej 20 tygodni. W próbie [REDACTED] nie zdefiniowano szczegółowo tego punktu końcowego. Dane na temat odsetka

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

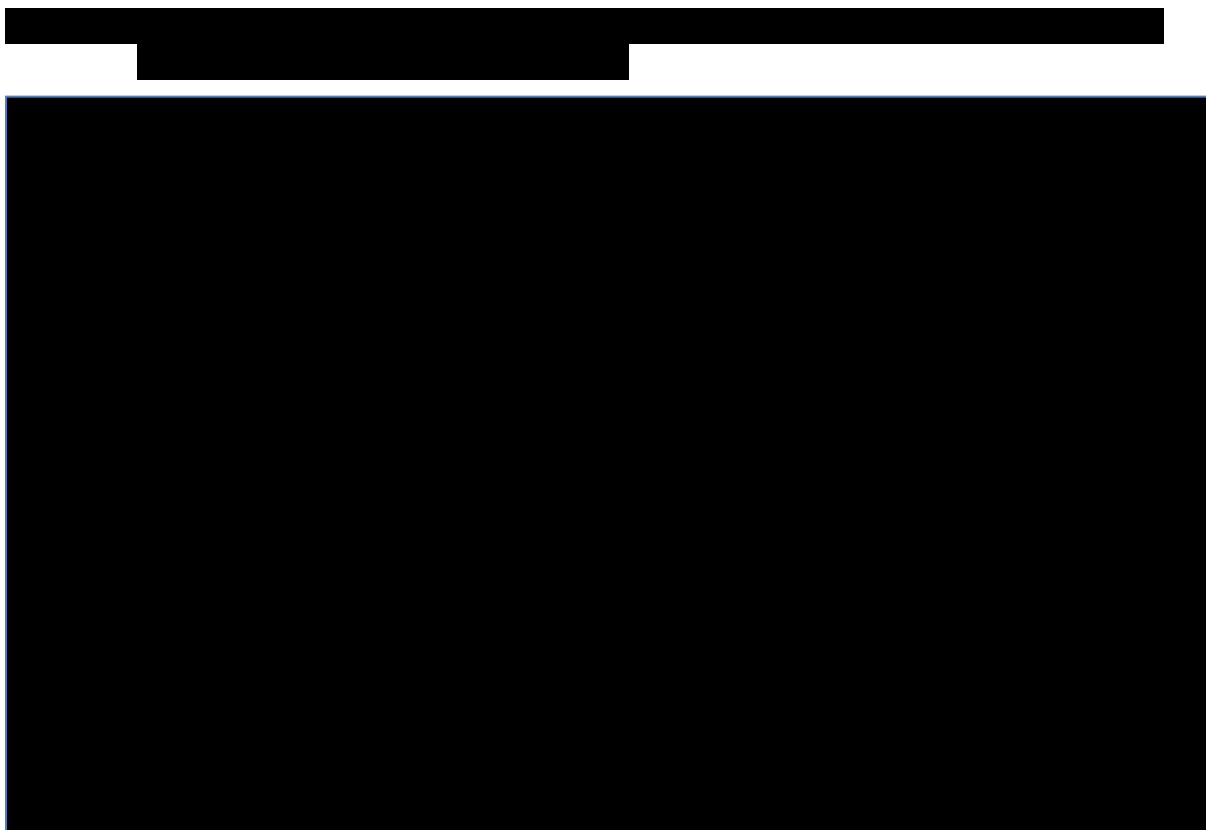
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



1.6.4.10. Żywe urodzenia

Dane na temat częstości żywych urodzeń (w przeliczeniu na populację ITT) przedstawiono w tabeli poniżej. W dwóch badaniach, [redacted] nie udało się obliczyć liczby żywych urodzeń – w pierwszym z nich podano odsetek w przeliczeniu na liczbę transferowanych zarodków (której nie podano), natomiast w drugim nie podano w jakiej populacji liczono prezentowany odsetek. Dla pozostałych badań obliczono prawdopodobieństwo żywego urodzenia u kobiet stymulowanych rFSH alfa w porównaniu do pacjentek otrzymujących [redacted] (korzyść względna).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.6.4.11. Utrata ciąży

Informacje na temat poronień lub aborcji (na każdym z etapów ciąży) przedstawiono w tabeli poniżej. W próbach [Redacted] przedstawione odsetki dotyczyły wczesnej utraty ciąży (z ang. *early pregnancy loss*), z kolei w badaniu [Redacted] przedstawiono odsetki utraty ciąży biochemicznej oraz klinicznej, jednak brak informacji o liczbie takich ciąż nie pozwolił na obliczenie liczby poronień. W przypadku pozostałych badań obliczano ryzyko względne wystąpienia poronień w grupie rFSH alfa wobec grupy w której zastosowano [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



1.6.4.12. Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)

Dane na temat częstości występowania zespołu hiperstymulacji jajników przedstawiono w 4 analizowanych badaniach, przy czym w próbie [redacted] nie odnotowano przypadków OHSS w żadnej z rozpatrywanych grup. Odsetek kobiet, u których stwierdzono OHSS oraz oszacowane ryzyko względne jego wystąpienia w grupie rFSH alfa wobec grupy kontrolnej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. [redacted]

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

1.6.5. Bezpieczeństwo – rFSH alfa vs [REDACTED]

W większości analizowanych badań nie wykonano osobno oceny bezpieczeństwa, przedstawiając jedynie ryzyko pojawienia się OHSS, ryzyko wystąpienia poronień oraz niepowodzenia terapii. Tylko w jednym badaniu, [REDACTED] przedstawiono szczegółową analizę bezpieczeństwa. Dane o częstości poszczególnych działań niepożądanych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. [REDACTED]

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

Nie stwierdzono klinicznie znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie obserwowanego profilu bezpieczeństwa. Ogółem, działania niepożądane odnotowano u około 50% ocenianych chorych w każdej z analizowanych grup; najczęściej obserwowano ból miednicy (6% chorych), ból głowy (5%), bóle po zabiegu (około 4%), nudności (około 3%) oraz wzdęcia (około 2%).

1.6.6. Skuteczność kliniczna – rFSH alfa vs [REDACTED]

Porównanie gonadotropin rFSH alfa oraz [REDACTED] Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej. W badaniu przedstawiono jedynie ocenę skuteczności klinicznej, bez oceny bezpieczeństwa.

Tabela 65. [REDACTED]

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

1.7. Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH

1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją bez zaślepienia, w którym oceniano efektywność kliniczną rekombinowanego ludzkiego hormonu folikulotropowego i luteinizującego (rFSH/rLH alfa) w porównaniu z [REDACTED] [REDACTED] podawanych w celu stymulacji jajczkowania u pacjentek z anowulacją z powodu hipogonadyzmu hipogonadotropowego (HH, z ang. *Hypogonadotropic Hypogonadism*, populacja ze znacznym niedoborem LH i FSH), opisane w publikacji [REDACTED] (w raporcie korzystano również z dodatkowych danych zamieszczonych w bazie *clinicaltrials.gov*). Badanie było próbą jednoosrodkową przeprowadzoną we Włoszech, finansowaną ze środków własnych ośrodka.

W badaniu stosowano produkt [REDACTED] [REDACTED] i jest zarejestrowany w Unii Europejskiej w stymulacji dojrzewania pęcherzyków u pacjentek z HH. Oceniana w próbie interwencja nie odpowiadała więc w pełni kryteriom włączenia do niniejszego raportu, niemniej zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronach EMA wspomniany produkt zawiera te same substancje czynne, które są zawarte w produktach Gonal-f (rFSH alfa) i [REDACTED] [REDACTED] również wytwarzanych przez Merck Serono. Ponadto w badaniach biorównoważności wykazano, że obie rekombinowane gonadotropiny podawane w jednej iniekcji lub w dwóch oddzielnych powodują podobną odpowiedź organizmu (EMA 2007).

Głównym punktem końcowym badania [REDACTED] była ocena odsetka cykli zakończonych owulacją. Autorzy weryfikowali hipotezę wyższości (*superiority*) rFSH i rLH podawanych w jednej iniekcji [REDACTED] [REDACTED] we wpływie na stymulację wzrostu pęcherzyków. Nie sprecyzowano okresu obserwacji, ale zgodnie z protokołem badania stymulację jajników powtarzano przez 3 kolejne cykle menstruacyjne (cykle leczenia), do momentu uzyskania ciąży. Szczegóły dotyczące metodyki próby [REDACTED] zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 66. [REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 67. [Redacted caption text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu oceniano pacjentki z niepłodnością I grupy według klasyfikacji WHO, u których występował brak owulacji na tle hipogonadyzmu hipogonadotropowego (HH), potwierdzonego w oparciu o ściśle określone kryteria. Włączano pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH (odpowiednio stężenie w surowicy $< 1,2$ IU i < 5 IU), u których nie uzyskano odpowiedzi na terapię progestronem. Ponadto uwzględniano pacjentki z widocznym echem środkowym jamy macicy w badaniu USG, bez guzów lub cyst jajnika, z liczbą nie więcej niż 13 małych (o średnicy ≤ 10 mm) pęcherzyków antralnych w każdym z jajników. Szczegółowy opis kryteriów włączenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 69. [Redacted]

1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wyjściowe charakterystyki pacjentek były porównywalne w wyróżnionych grupach. Ponadto autorzy próby zaznaczyli, że populacja włączona do badania była reprezentatywna dla populacji kobiet z HH we Włoszech pod względem charakterystyk profilu hormonalnego.

podawania rFSH i rLH (pojedyncza vs osobne iniekcje) skutkują podobną odpowiedzią organizmu (EMA 2007).

W badaniu [REDACTED] pacjentki otrzymywały produkt [REDACTED] raz dziennie, co odpowiadało dawce 150 IU rFSH i 75 IU rLH (1 fiołka). Natomiast w grupie kontrolnej stosowano wysoko oczyszczoną ludzką gonadotropinę, zawierającą ludzki FSH i hCG o aktywności podobnej do LH (*LH-like activity*), w dawce 150 IU. Gonadotropinę podawano 2 razy dziennie po 75 IU (1 fiołka).

W obu grupach stymulacja jajników trwała nie dłużej niż 16 dni (jeden cykl leczenia). U pacjentek, które nie zaszły w ciążę, schemat stymulacji powtarzano w następnym cyklu menstruacyjnym. Łącznie pacjentki mogły otrzymywać gonadotropiny nie dłużej niż przez 3 kolejne cykle. Szczegóły dotyczące procedur medycznych zastosowanych w opisywanej próbie zawiera tabela poniżej.

Tabela 71. [REDACTED]

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

1.7.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu [REDACTED] weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) rekombinowanych ludzkich gonadotropin – rFSH alfa (Gonal-f) i rLH alfa ([REDACTED]) podawanych w jednej iniekcji w postaci mieszanki rFSH/rLH alfa (preparat [REDACTED], Merck Serono) nad [REDACTED] [REDACTED] we wpływie na stymulację wzrostu pęcherzyków u pacjentek z brakiem owulacji spowodowanym HH.

Głównym punktem końcowym była ocena odsetka cykli zakończonych owulacją. Ocena skuteczności klinicznej wykonano w populacji pacjentek podanych leczeniu (otrzymujących ≥ 1 dawkę gonadotropin). Zgodnie z protokołem badania, gonadotropiny podawano maksymalnie przez 16 dni w trakcie jednego cyklu menstruacyjnego. U pacjentek, które nie zaszły w ciążę schemat stymulacji powtarzano nie dłużej niż przez 2 kolejne cykle. Wyniki przedstawiano z podziałem na 1., 2. i 3. cykl oraz ogółem dla wszystkich cykli leczenia (główna analiza w niniejszym raporcie).

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

1.7.4.3. *Odsetek ciąży mnogich*

Autorzy badania [Redacted] przedstawili dane dotyczące liczby ciąży mnogich. Dane te zebrano w tabeli poniżej i obliczono odsetek tych ciąży w przeliczeniu na liczbę pacjentek poddanych leczeniu.

Tabela 74. [Redacted]

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

1.7.4.4. Odsetek poronień

W publikacji [redacted] odnaleziono opis przypadków poronień. Dane liczbowe na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej (przedstawiono odsetki w przeliczeniu na liczbę uzyskanych ciąży).

Tabela 75. [redacted]

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

1.7.4.5. Odsetek urodzeń żywych

Dokładne dane dotyczące odsetka urodzeń żywych (*live birth*) przedstawiono jedynie w odniesieniu do 1. cyklu leczenia. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 76. [redacted]

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

1.7.4.7. Czas stymulacji

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące średniego czasu podawania gonadotropin w trakcie danego cyklu stymulacji oraz ogółem dla wszystkich cykli.

Tabela 78. [Redacted caption 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]

1.7.4.8. Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)

W odniesieniu do powyższego punktu końcowego autorzy opisywanego badania podali jedynie, że w żadnym z cykli leczenia nie odnotowano przypadków łagodnego lub umiarkowanego OHSS.

1.7.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania [Redacted] nie sprecyzowali tego w sposób bezpośredni, ale na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentek poddanych leczeniu.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowanych mieszanek gonadotropin były ograniczone, podano jedynie w sposób opisowy, że w trakcie 3 cykli leczenia u żadnej pacjentki nie odnotowano działań niepożądanych. Ponadto w 1. cyklu w grupie rFSH/rLH alfa 1 pacjentka nie otrzymała [Redacted] w celu ostatecznego wywołania owulacji (z powodu braku odpowiedzi jajników); pacjentka ta była poddana kolejnym próbom stymulacji, w efekcie uzyskano u niej ciążę w 3. cyklu leczenia.

1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często.

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS.

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 79. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia rFSH, ChPL Gonal-f 2012.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Leczenie u kobiet		
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Zaostrzenie lub nasilenie astmy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka
	Bardzo często	Torbiele jajników
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)
	Niezbyt często	Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)
	Rzadko	Powikłanie ciężkiego OHSS
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Leczenie u mężczyzn		
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Zaostrzenie lub nasilenie astmy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiał, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania rFSH alfa (produkt Gonal-f) w stymulacji rozwoju pęcherzyków jajnikowych u pacjentek z brakiem owulacji (w tym z PCOS) po nieskutecznej terapii cytrynianu klomifenu, lub ze wskazaniem do metod ART, lub ze znacznym niedoborem LH i FSH, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Gonal-f.

W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczanych w systemie AERS (*Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem nie odnaleziono danych dotyczących produktu Gonal-f

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem Gonal-f są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk lub podrażnienie). Również często obserwuje się torbiele jajników i bóle głowy u kobiet. Produktu Gonal-f nie można używać u osób z nadwrażliwością na folitropinę alfa, FSH lub którykolwiek z pozostałych składników. Nie należy go stosować u pacjentów z guzami przysadki lub podwzgórza, raka piersi, macicy lub jajników. Nie powinno się stosować tego leku u pacjentów, u których nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi (tj. pierwotna niewydolność jajników lub jąder, medyczne przeciwwskazania do zajścia w ciążę). Dodatkowo nie powinno stosować się tego leku u kobiet z powiększonymi jajnikami lub torbielą jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników z krwotokami z dróg rodnych o nieznannej przyczynie. Ponadto pacjenci i lekarze powinni być świadomi, że u niektórych kobiet może wystąpić nadmierna odpowiedź na stymulację, tzw. „zespół hiperstymulacji jajników” (OHSS). W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 378 pacjentów (w tym 372 kobiet; dane do grudnia 2013 r. włącznie) z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii produktem Gonal-f. Do najczęstszych należały: zaburzenia układu rozrodczego i piersi (59,3%), zaburzenia układu pokarmowego (23,3% pacjen-

tów), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (13,8%) (*EMA 2012, EudraVigilance 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 22 stycznia 2014 roku.

1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie Produktu Gonal-f, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Gonal-f OR rFSH OR recombinant FSH). Wyszukiwanie przeprowadzono 20 stycznia 2014 r. i otrzymano 202 trafienia. Wśród znalezionych badań poszukiwano prób klinicznych z randomizacją porównujących rFSH alfa (produkt Gonal-f) z [REDACTED]

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

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników (wykluczano badania przerwane oraz takie, dla których podano informację, że opublikowano wyniki). Ostatecznie uwzględniono 11 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę tych badań podano w tabeli poniżej.

Tabela 80. [REDACTED]

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

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

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

1.11. Wyniki

Zidentyfikowano 11 aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą oceniających populację pacjentek ze wskazaniem do ART ([REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

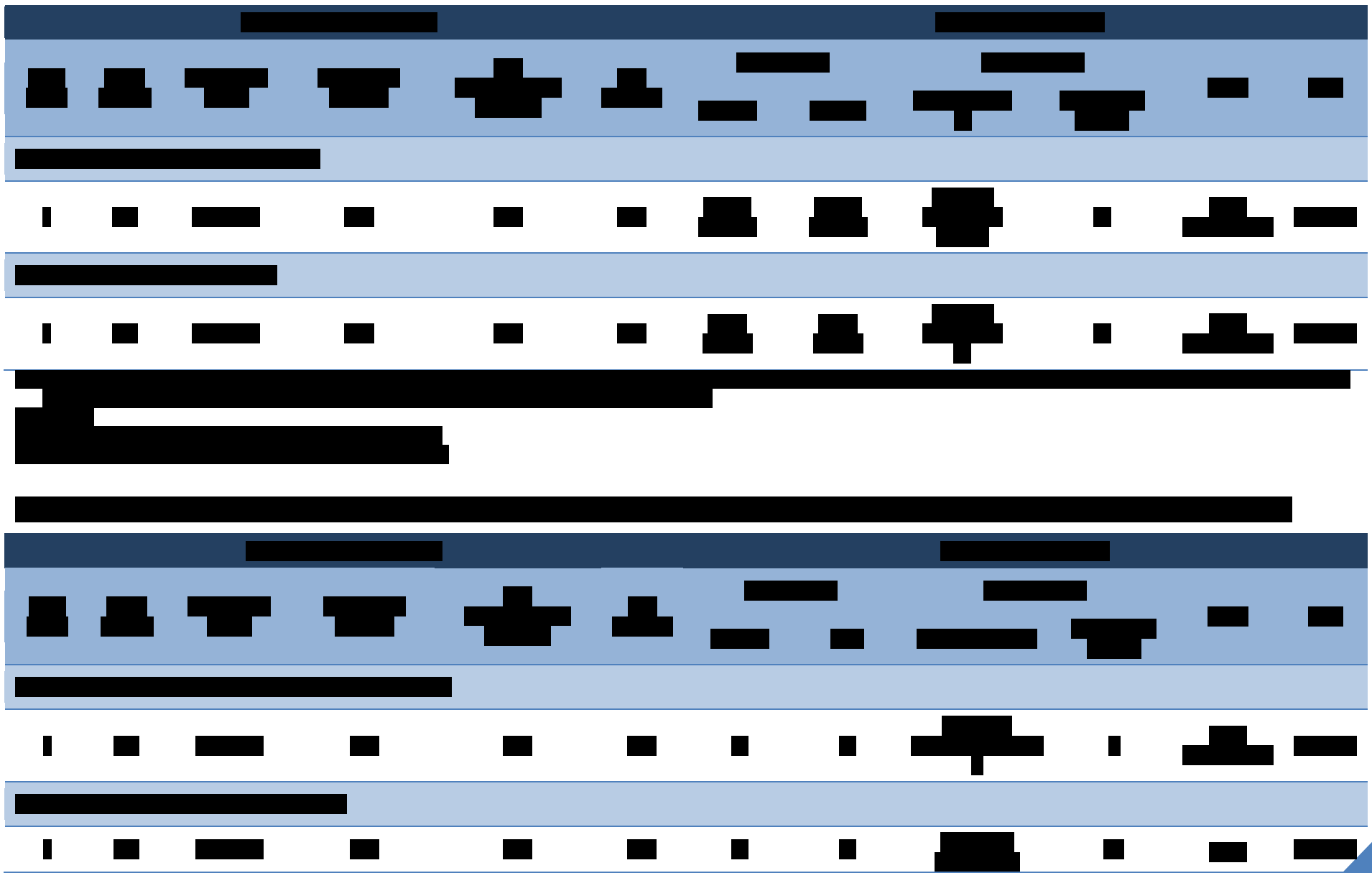
[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

The table is a grid with approximately 12 columns and 10 rows. The content is almost entirely obscured by black redaction bars. Only some faint shapes and a few small characters are visible through the redactions.

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

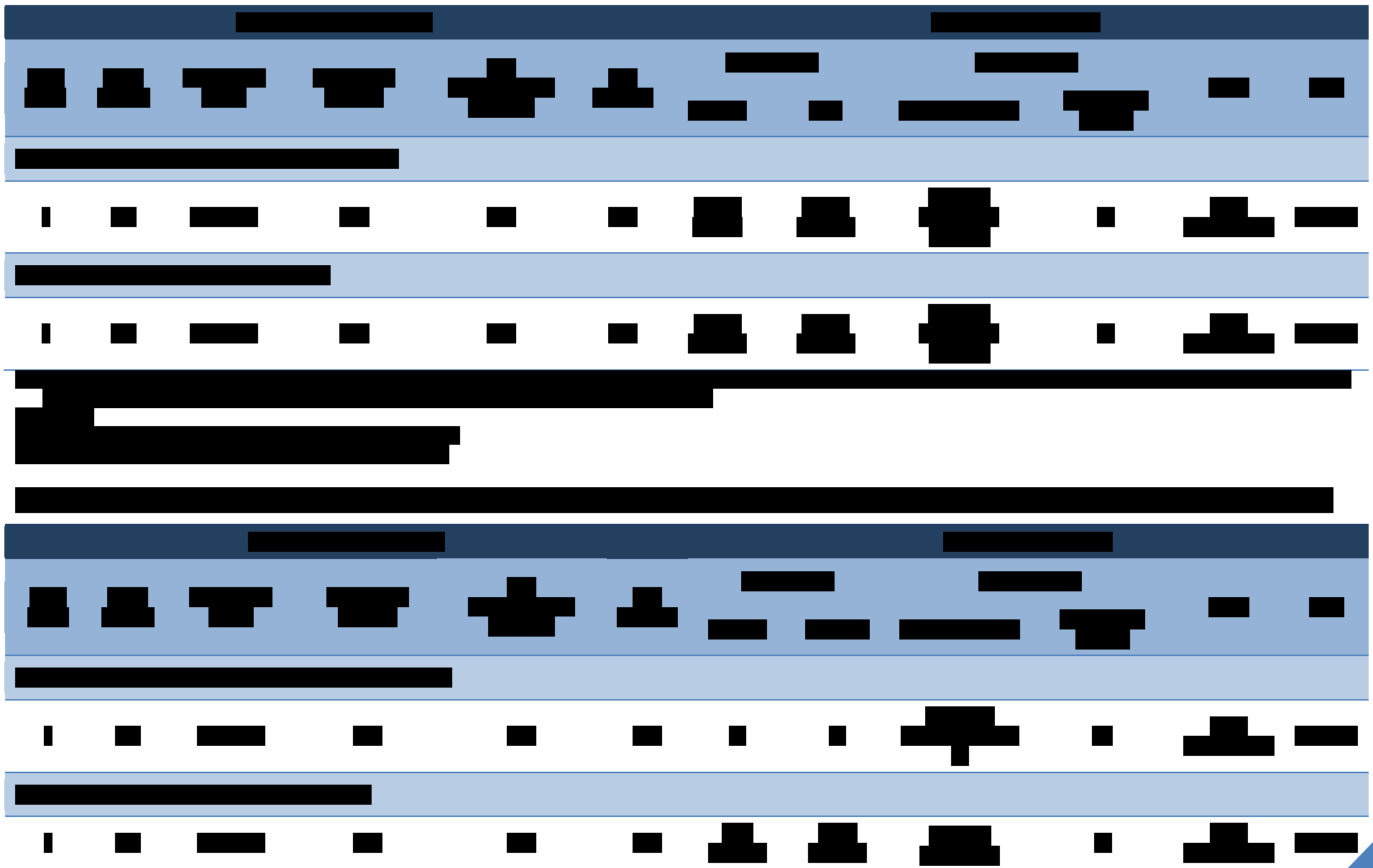


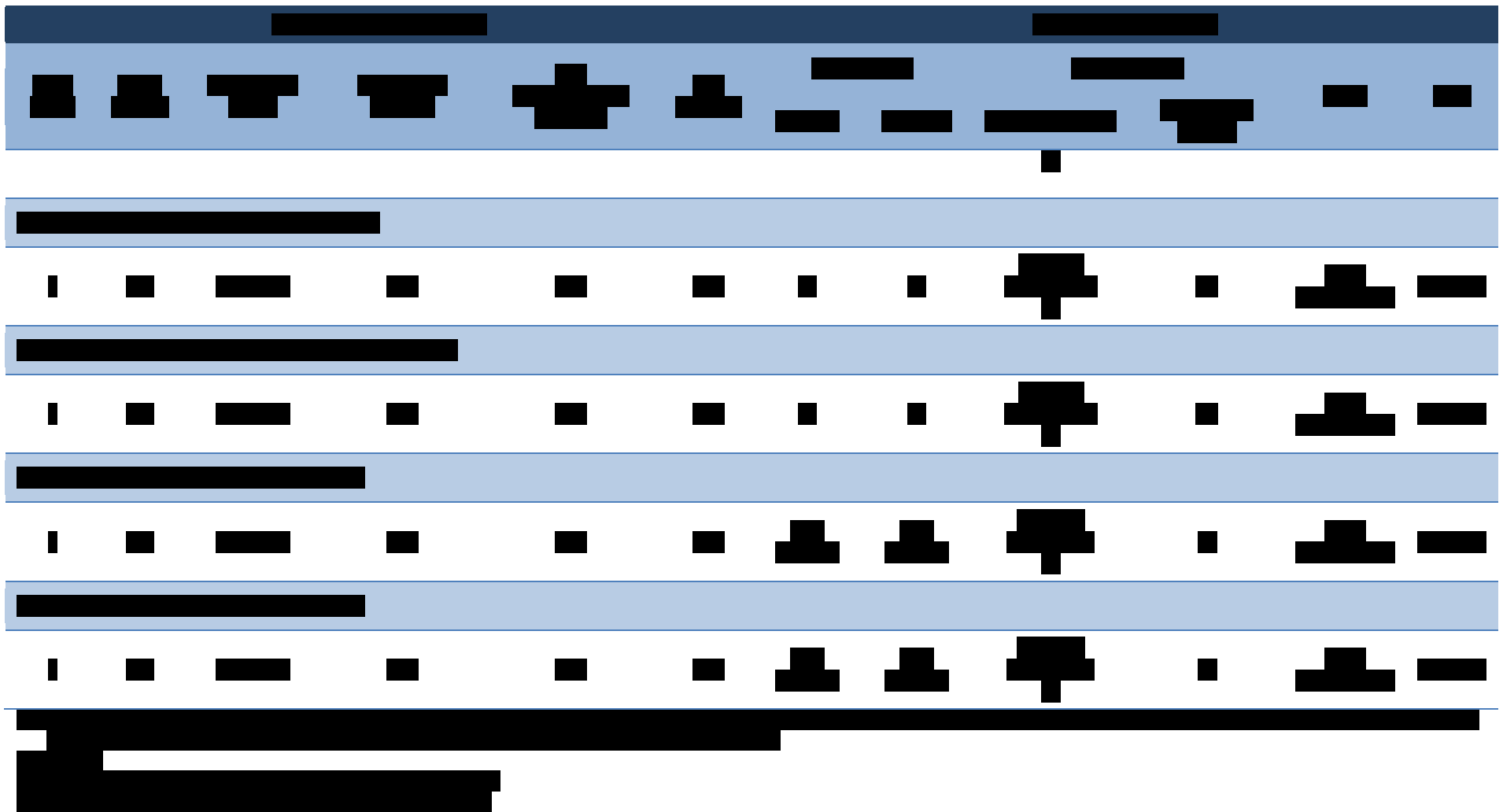
The table consists of approximately 10 rows and 12 columns. The top row contains several blacked-out cells. The second row contains a cross symbol in the fifth column, a triangle in the sixth, and a square in the seventh. The third row contains a square in the first column, a triangle in the second, and a cross in the third. The fourth row contains a square in the first column, a triangle in the second, and a cross in the third. The fifth row contains a square in the first column, a triangle in the second, and a cross in the third. The sixth row contains a square in the first column, a triangle in the second, and a cross in the third. The seventh row contains a square in the first column, a triangle in the second, and a cross in the third. The eighth row contains a square in the first column, a triangle in the second, and a cross in the third. The ninth row contains a square in the first column, a triangle in the second, and a cross in the third. The tenth row contains a square in the first column, a triangle in the second, and a cross in the third.

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

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

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





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



1.12. Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności klinicznej folitropiny alfa (rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy, rFSH, produkt Gonal-f) stosowanej w populacji kobiet zgodnej ze wskazaniem *ChPL Gonal-f 2012*, tj. u kobiet z brakiem jajczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników, PCOS), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu (CC), lub w stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych w ramach technik rozrodu wspomaganego (ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (IVF), doajowodowe podanie gamet (GIFT) oraz doajowodowe podanie zygoty (ZIFT), lub w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH (kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, HH), podawany w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH).

Produkt Gonal-f jest rekombinowanym ludzkim hormonem folikulotropowym, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Gonal-f wpływa na rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa. Jako komparatory dla ocenianego leku – rekombinowanego FSH alfa – przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku badań dotyczących wskazania B, czyli stymulacji rozwoju pęcherzyków jajnikowych w ramach ART przyjęto, że wyciszenie przysadki musi być wykonywane za pomocą [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przeprowadzonym systematycznym wyszukiwaniu w bazach informacji medycznych zidentyfikowano 17 badań RCT, które włączono do niniejszej analizy. Odnalezione badania opisywano w podziale na różne grupy porównań, wyodrębnione ze względu na włączoną populację (wskazanie zgodne z *ChPL Gonal-f 2012*). Ponieważ odnalezione badania prezentowały bardzo wiele punktów końcowych, niekoniecznie użytecznych dla niniejszej analizy, ograniczono się do zaprezentowania najbardziej istotnych z klinicznego punktu widzenia wyników, czyli punktów końcowych umożliwiających ocenę powodzenia procedury stymulacji (liczba uzyskanych oocytów lub odsetek pacjentek z indukcją owulacji [w zależności od populacji] oraz ryzyko związane z terapią – OHSS, przerwanie cyklu stymulacji), oraz oceniających powodzenie całej procedury (ciąża, poronienia oraz żywe urodzenia), a także zużycie leków, na podstawie którego można wnioskować o kosztach całej terapii.

Dla populacji pacjentek z cyklami bezowulacyjnymi (w tym z PCOS), z niepowodzeniem terapii CC, zidentyfikowano 4 badania RCT, w których oceniano efektywność kliniczną monoterapii rFSH alfa (Gonal-f) w porównaniu z [REDACTED]

[REDACTED]

Najwięcej zidentyfikowanych badań dotyczyło stymulacji rozwoju pęcherzyków jajnikowych u pacjentek ze wskazaniami do ART (12 prób klinicznych). Były to badania kliniczne porównujące skuteczność rFSH z [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Natomiast w przypadku populacji pacjentek ze znacznym niedoborem LH i FSH, nie odnaleziono badania RCT, w którym ocenianą interwencją stanowiłby produkt Gonal-f podawany razem z rLH, [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- ocenie poddano efektywność kliniczną folitropiny alfa w odniesieniu do istniejącej praktyki klinicznej, ze względu na brak refundowanych technologii w tym wskazaniu, wśród komparatorów uwzględniono technologie nierefundowane [REDACTED] [REDACTED] ale które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię;
- ocenę oparto na badaniach klinicznych z randomizacją, które jednak miały umiarkowaną jakość, w żadnym z nich nie zastosowano zaślepienia podawanych interwencji;

[REDACTED] odnaleziono 1 próbę RCT prowadzoną w populacji pacjentek ze znacznym niedoborem FSH i LH ([REDACTED]), w której ocenianą interwencję stanowiła folitropina alfa stosowana [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

- porównanie dwóch rodzajów rekombinowanego ludzkiego hormonu folikulotropowego: alfa [REDACTED], wykonano na podstawie jednego badania RCT ([REDACTED]), które prowadzono u pacjentek ze wskazaniem do ART, nie odnaleziono badań porównujących te substancje w populacji z brakiem jajczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu;

[REDACTED] odnaleziono 4 badania RCT oceniające produkt Gonal-f w populacji pacjentek z brakiem jajczkowania, po nieskutecznym leczeniu CC, dwie próby [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

- ocenę bezpieczeństwa potraktowano w analizowanych badaniach w sposób ograniczony, informacje o poszczególnych działaniach niepożądanych przedstawiono jedynie w próbach oceniających pacjentki z brakiem owulacji po nieskutecznym leczeniu CC oraz w badaniu *MERIT* ([REDACTED] [REDACTED]), ale w publikacjach podawano informacje o ryzyku wystąpienia OHSS oraz częstości przerywania cyklu COH (*cancellation rate*);

- autorzy badania [REDACTED] podali, że uzyskane wyniki dotyczące oceny skuteczności rFSH w porównaniu do [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- autorzy badania [REDACTED] podali, że zużycie gonadotropin nie różniło się znamienne pomiędzy grupami, podczas gdy wyniki obliczone w niniejszym raporcie na podstawie dostępnych danych wykazały istotnie mniejsze zużycie rFSH, zarówno w ocenie dawki całkowitej jak i liczby dni stymulacji (w porównaniu rFSH vs [REDACTED]
[REDACTED])
- wnioski dotyczące analizy zużycia gonadotropin w trakcie stymulacji jajników u pacjentek ze wskazaniem do ART są niejednoznaczne – uzyskiwane wyniki wskazują na znamienne różnice w całkowitej zastosowanej dawce oraz w liczbie zużytych ampułek, ale jedne świadczą o mniejszym zużyciu rFSH, a drugie o większym (w porównaniu rFSH vs [REDACTED]
[REDACTED])

1.14. Wnioski końcowe

Gonal-f, folitropina alfa, rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy, został poddany ocenie w populacji dorosłych kobiet z brakiem jajczkowania, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu lub w stymulacji rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub w skojarzeniu z hormonem luteinizującym w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u dorosłych kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. Na podstawie analizy wyników prób klinicznych z randomizacją można wnioskować, że folitropina alfa jest równie skuteczna klinicznie i bezpieczna jak odpowiednie komparatory w danej populacji – [REDACTED]

Folitropinę alfa charakteryzuje dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu iniekcji. Zespół OHSS stwierdza się rzadko. W analizowanych badaniach nie stwierdzono różnic wobec pozostałych działań niepożądanych oraz w ryzyku przedwczesnego przerwania terapii.

2. Piśmiennictwo

- Abate 2009** Abate A, Nazzaro A, Salerno A, Marzano F, Pavone Cossut MR, Perino M. Efficacy of recombinant versus human derived follicle stimulating hormone on the oocyte and embryo quality in IVF-ICSI cycles: Randomised, controlled, multi-centre trial. *Gynecological Endocrinology*. 2009;25(8):479-484.
- Aestimo 2013** Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R. Leczenie niepłodności w Polsce. Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych. Kraków 2013.
- Aestimo APD 2014** Kaczor M, Wójcik R, Niewiara Ł, Kowal P. Gonal-f® (folitropina α) u kobiet z brakiem jajczkowania, pomimo zastosowania cytrynianu klomifenu lub poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego lub ze znacznym niedoborem LH i FSH. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2014, Wersja 1.0, ostatnia aktualizacja: 31 stycznia 2014 r.
- AI-Inany 2003** AI-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod*. 2003;18(2):305-313.
- AI-Inany 2005** AI-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Ovulation induction in the new millennium: recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20(3):161-169.
- AI-Inany 2008** AI-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(1):81-88.
- AI-Inany 2009** AI-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(6):372-378.
- Andersen 2006** Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3217-3227.
- Antoine 2007** Antoine JM, De Mouzon J, Nicollet B, Salle B, Urbancsek J, Grudzinskas JG. Effectiveness and tolerability of rFSH compared to FSH in ICSI: the European Study. IBSA Satellite Symposium abstract, ESHRE, Lyon 2007.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Balasz 2003** Balasz J, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Casamitjana R, Manau D, Carmona F, Creus M, Vanrell JA. Ovarian responses to recombinant FSH or HMG in normogonadotrophic women following pituitary desensitization by a depot GnRH agonist for assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003;7(1):35-42.
- Balen 2007** Balen A, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Helmggaard L, Arce JC. Highly purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial. *Hum Reprod*. 2007;22(7):1816-1823.
- Bosch 2005** Bosch E, Vidal C, Crespo J, Simon C, Remohi A, Pellicer A. Highly purified HMG versus recombinant FSH in GnRH antagonist cycles. *Hum Reprod*. 2005;20(suppl 1):i118.
- Bosch 2008** Bosch E, Vidal C, Labarta E, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists - A randomized study. *Human Reproduction*. 2008;23(10):2346-2351.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R.** Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest*.

2012;35(11):996-1002.

- ChPL Gonal-f 2012** EMEA/H/C/000071 -II/0111 Gonal-f 75 j.m. (5,5 mikrograma), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 29 czerwca 2012 r.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000071/human_med_000811.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 20 stycznia 2014
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Coomarasamy 2008** Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;23(2):310-315.
- Dhillon 2008** Dhillon S, Keating GM. Lutropin Alfa. *Drugs.* 2008;68(11):1529-1540.
- EMA 2007** European Medicines Agency. [redacted]: EPAR – scientific discussion. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000714/WC500039986.pdf. Data ostatniego dostępu: 18.12.2013 r.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Gonal-f (folitropin alfa). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000071/human_med_000811.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 22.01.2014 r.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.adrreports.eu/dashboards/20140102/product/GONAL-F.pdf>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2014 r.
- Ferraretti 1999** Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, Feliciani E, Gergolet M, Fortini. Recombinant FSH versus urinary FSH in non-down regulated polory responding patients. Abstract book, 11th World Congress of In vitro Fertilization and Human Reproductive Genetics. 1999;263:Abstract P196.
- Gerli 2013** Gerli S, Bini V, Favilli A, Di Renzo GC. Clinical efficacy and cost-effectiveness of HP-human FSH (Fostimon(R)) versus rFSH (Gonal-f(R)) in IVF-ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(6):520-529.
- Germond 2000** Germond M, De Palma R, Senn A, Inaudi P, Dessole S, De Grandi P. Recombinant versus highly purified urinary FSH to induce ovulation induction and pregnancies in women over 35 years in an IVF/ICSI programme. *Human Reproduction.* 2000;15(Special Issue):Abstract O-118.
- Gibreel 2010** Gibreel A, Bhattacharya S. Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment. *Biologics.* 2010;4:5-17.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hugues 2001** Hugues JN, Bry-Gauillard H, Bstandig B, Uzan M, Cedrin-Durnerin I. Comparison of recombinant and urinary follicle-stimulating hormone preparations in short-term gonadotropin releasing hormone agonist protocol for in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18(4):191-196.
- Jadad 1996** 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;17(1):1-12.

- Jee 2010** Jee BC, Suh CS, Kim YB, Kim SH, Moon SY. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):132-137.
- Kilani 2003** Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni GE, Tabarelli C, Parmegiani L, Filicori M. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1194-1199.
- Lehert 2010** Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:112.
- Loumaye 1996** Loumaye E, Martineau I, Piazzini A, et al. Clinical assessment of human gonadotrophins produced by recombinant DNA technology. *Hum Reprod.* 1996;11(suppl 1):95-107.
- Machado 1999** Machado MG, Borges de Souza MC, Oliveira JBA, Henriques CA, Mancebo ACA. Highly purified gonadotropin and recombinant gonadotropin: study in IVF cycles. *Gynecol Endocrinol.* 1999;13(supplement 3):37,Abstract FC-51.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- Moustafa 2011** Moustafa MK, Ahmed AR, Abosekna I, Abdelazim S, Abou-Setta A, Al-Inany HG. IVF outcomes with either highly purified FSH vs. Recombinant FSH in down-regulated normogonadotrophic women: a prospective comparative study in a developing country and meta-analysis. *The Open Women's Health Journal.* 2009;3:11-15.
- Murber 2011** Murber A, Fancsovits P, Ledo N, Szakacs M, Rigo J, Urbancsek J. Impact of highly purified versus recombinant follicle stimulating hormone on oocyte quality and embryo development in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Acta Biol Hung.* 2011;62(3):255-264.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wy magań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nahuis 2009** Nahuis M, Van Der Veen F, Oosterhuis J, Mol BW, Hompes P, Van Wely M. Review of the safety, efficacy, costs and patient acceptability of recombinant follicle-stimulating hormone for injection in assisting ovulation induction in infertile women. *International Journal of Women's Health.* 2009;1(1):205-211.
- Platteau 2006** Platteau P, Andersen AN, Balen A, Devroey P, Sorensen P, Helmggaard L, Arce JC. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1798-1804.
- Rashidi 2005** Rashidi BH, Sarvi F, Tehrani ES, Zayeri F, Movahedin M, Khanafshar N. The effect of hMG and recombinant human FSH on oocyte quality: A randomized single-blind clinical trial. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 2005;120(2):190-194.
- Ruvolo 2009** Ruvolo G, Bosco L, Cittadini E. Ovarian stimulation protocol influences the apoptotic rate of human cumulus cells: a comparative study between recombinant and urinary human follicle-stimulating hormone (FSH). *Fertil Steril.* 2009;92(suppl):S242.
- Selman 2002** Selman HA, De Santo M, Sterzik K, Coccia E, El-Danasouri I. Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril.* 2002;78(5):1061-1067.
- Selman 2010** Selman H, Pacchiarotti A, El-Danasouri I. Ovarian stimulation protocols based on follicle-stimulating hormone glycosylation pattern: impact on oocyte quality and clinical outcome. *Fertility and sterility.* 2010;94(5):1782-1786.
- Selman 2013** Selman H, Pacchiarotti A, Rinaldi L, Crescenzi F, Lanzilotti G, Lofino S, El-Danasouri I. Si-

- multaneous administration of human acidic and recombinant less acidic follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation improves oocyte and embryo quality, and clinical outcome in patients with repeated IVF failures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(13):1814-1819.
- Serhal 2000** Serhal P, Phopong P, Ranieri DM. Comparison between human menopausal gonadotrophin and recombinant FSH for ovarian stimulation in patients undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2000;15:143.
- Strowitzki 2007** Strowitzki T. By treatment protocols: differences in treatment outcomes after antagonist downregulation. 5th World Congress on Ovulation Induction. Rome, Italy, September 13-15, 2007.
- Taketani 2010** Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, Hoshiai H, Irahara M, Mizunuma H, Saito H, Andoh K, Yanaihara T. Recombinant follicle-stimulating hormone (folitropin alfa) versus purified urinary follicle-stimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo-or anovulatory infertility: results of a single-blind Phase III study. *Reproductive Medicine and Biology*. 2010;9:99-106
- van Wely 2003** van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1086-1093.
- van Wely 2003a** van Wely M, Bayram N, van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2003;18(6):1143-1149.
- van Wely 2011** van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD005354.
- Yarali 1999** Yarali H, Bukulmez O, Gurgan T. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 1999;72(2):276-281.
- Ye 2012** Ye H, Huang G, Pei L, Zeng P, Luo X. Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(7):540-544.

Załączniki

Rozdział

III

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.4. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem do 6 listopada 2013 roku.

Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"folitropin α "[tw]	48
2	"folitropin β "[tw]	74
3	rFSH[tw]	445
4	Gonal[tw]	319
5	██████████	62
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	845
7	██████████	51
8	██████████	101
9	██████████	3
10	██████████	40
11	(#7 OR #8 OR #9 OR #10)	185
12	(#6 AND #11)	39
13	recombinant[all]	392525
14	"highly purified"[tw]	13968
15	urinary[tw]	335590
16	human menopausal[tw]	0
17	(#14 OR #15 OR #16)	349332
18	follicle stimulating hormone[all]	39439
19	FSH[all]	29476
20	gonadotropin[all]	138818
21	folitropin[all]	39596
22	(#18 OR #19 OR #20 OR #21)	146205
23	(#13 AND #22)	4392
24	(#17 AND #22)	4499
25	(#23 AND #24)	411

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
26	randomized controlled trial[pt]	353466
27	random allocation[mh]	77954
28	random*[tiab]	681031
29	controlled[tiab]	464449
30	(#26 OR #27 OR #28 OR #29)	1099983
31	(#12 OR #25)	418
32	(#30 AND #31)	179
33	(#2 OR #5)	124
34	(#1 OR #4)	351
35	(#33 AND #34)	26
36	(#30 AND #35)	13
37	(#32 OR #36)	187

Tabela 90. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'folitropin α ' AND [embase]/lim	29
2	'folitropin β ' AND [embase]/lim	45
3	rfsh AND [embase]/lim	751
4	gonal AND [embase]/lim	1692
5	[REDACTED]	925
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2724
7	[REDACTED]	1554
8	[REDACTED]	149
9	[REDACTED]	10
10	[REDACTED]	96
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1757
12	#6 AND #11	391
13	recombinant AND [embase]/lim	385185
14	'highly purified' AND [embase]/lim	12485

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
15	urinary AND [embase]/lim	1477444
16	'human menopausal' AND [embase]/lim	8960
17	#14 OR #15 OR #16	1497432
18	'follicle stimulating hormone' AND [embase]/lim	14336
19	'fsh' AND [embase]/lim	30746
20	gonadotropin AND [embase]/lim	74060
21	follitropin AND [embase]/lim	44565
22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	103560
23	#13 AND #22	6656
24	#17 AND #22	15703
25	#23 AND #24	1838
26	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	252471
27	randomization:de AND [embase]/lim	36589
28	random*:ab,ti AND [embase]/lim	693084
29	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	468113
30	#26 OR #27 OR #28 OR #29	1028483
31	#12 OR #25	1946
32	#30 AND #31	625
33	#2 OR #5	954
34	#1 OR #4	1704
35	#33 AND #34	424
36	#30 AND #35	152
37	#32 OR #36	708

Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"follitropin α " or "follitropin alpha" in Trials	16
2	"follitropin β " or "follitropin beta" in Trials	26
3	rFSH in Trials	191

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4	Gonal in Trials	78
5	█ in Trials	2
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 in Trials	275
7	█	44
8	█	30
9	█	2
10	█	25
11	#7 or #8 or #9 or #10 in Trials	93
12	#6 and #11 in Trials	31
13	recombinant in Trials	10451
14	"highly purified" in Trials	278
15	█ in Trials	18935
16	"human menopausal" in Trials	445
17	#14 or #15 or #16 in Trials	19550
18	follicle stimulating hormone in Trials	2082
19	FSH in Trials	2036
20	gonadotropin in Trials	2506
21	follitropin in Trials	339
22	#18 or #19 or #20 or #21 in Trials	4489
23	#13 and #22 in Trials	689
24	#17 and #22 in Trials	715
25	#23 and #24 in Trials	206
26	#2 or #5 in Trials	27
27	#1 or #4 in Trials	89
28	#26 and #27 in Trials	5
29	#12 or #25 or #28 in Trials	215

Tabela 92. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie MEDLINE przez Pubmed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"follitropin α "[tw]	48
2	"follitropin β "[tw]	74
3	rFSH[tw]	445
4	Gonal[tw]	319
5	██████████	62
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	845
7	recombinant[all]	392525
8	follicle stimulating hormone[all]	39439
9	FSH[all]	29476
10	gonadotropin[all]	138818
11	follitropin[all]	39596
12	(#8 OR #9 OR #10 OR #11)	146205
13	(#7 AND #12)	4392
14	(#6 OR #13)	4760
15	meta-analysis[ptyp]	41480
16	systematic[sb]	214675
17	(#15 OR #16)	215132
18	(#14 AND #17)	69

Tabela 93. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'follitropin α ' AND [embase]/lim	29
2	'follitropin β ' AND [embase]/lim	45
3	rfsh AND [embase]/lim	751
4	gonal AND [embase]/lim	1692
5	██████████	925
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2724

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	recombinant AND [embase]/lim	385185
8	'follicle stimulating hormone' AND [embase]/lim	14336
9	'fsh' AND [embase]/lim	30746
10	gonadotropin AND [embase]/lim	74060
11	follitropin AND [embase]/lim	44565
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	103560
13	#7 AND #12	6656
14	#6 OR #13	6897
15	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim	61056
16	[systematic review]/lim AND [embase]/lim	67164
17	#15 OR #16	101007
18	#14 AND #17	197

Tabela 94. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"follitropin α " or "follitropin alpha" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	9
2	[REDACTED]	9
3	rFSH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	39
4	Gonal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	18
5	[REDACTED]	0
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	44
7	recombinant in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	771
8	follicle stimulating hormone in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	210
9	FSH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	202
10	gonadotropin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	257
11	follitropin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	16

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
12	#8 or #9 or #10 or #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	398
13	#7 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	91
14	#6 or #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	93

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text in left margin]

[Redacted text in main body]

[Redacted text in bottom margin]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

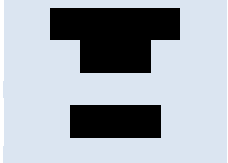
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[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 text block]

[Redacted section header]

[Redacted text in left column]

[Redacted text in right column]

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

[Redacted text block]

[Redacted section 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[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]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

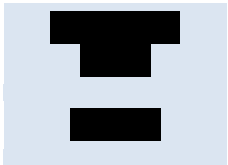
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted section header]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted section header]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted section header]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted section 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badań w toku, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, pop. z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC - opis badań RCT (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), charakterystyka badań RCT (pop. z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC i pop. ze wskazaniem do ART), dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	pop. ze wskazaniem do ART - opis badań RCT (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa)
[Redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badań wtórnych, pop. z HH - opis badania RCT (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), charakterystyka badań RCT (pop. ze wskazaniem do ART i pop. z HH), korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	bieżące konsultacje medyczne
[Redacted]	bieżące konsultacje statystyczne

3.7. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed..	15
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	16
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	17
Tabela 4. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	20
Tabela 5. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	21
Tabela 6. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	22
<i>Tabela 7. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej rFSH alfa.</i>	26
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu cytrynianu klomifenu (CC).	42
Tabela 9. Wynik oceny jakości badań (według skali Jadad) włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	43
Tabela 10. Przepływ chorych w poszczególnych badaniach włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	44
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	47
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek w badaniach włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	50
Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	54
Tabela 14. Liczba pacjentek, które spełniły kryteria podania hCG; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	59
Tabela 15. Liczba pacjentek, u których wystąpiła owulacja; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	61
Tabela 16. Liczba pacjentek, u których uzyskano 1 dominujący pęcherzyk w stymulacji; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	64
Tabela 17. Liczba pacjentek ze stwierdzoną ciążą kliniczną; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	66
Tabela 18. Liczba pacjentek ze stwierdzoną ciążą trwającą; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	68
Tabela 19. Liczba ciąż mnogich; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	69

Tabela 20. Liczba żywych urodzeń; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	70
Tabela 21. Utrata ciąży; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	71
Tabela 22. Przedwczesny poród; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	72
Tabela 23. Liczba pacjentek z OHSS; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	73
Tabela 24. Zużycie gonadotropin w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	75
Tabela 25. Liczba dni stymulacji jajników gonadotropinami; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	77
Tabela 26. Liczba pacjentek, u których przerwano cykl stymulacji jajników; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	80
Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiły jakiekolwiek AEs; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	82
Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentek z SAEs ogółem; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	83
Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentek z bólem w miednicy; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	84
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentek z bólem w dolnej części brzucha; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	85
Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentek z nudnościami; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	85
Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentek, u których występowały wzdęcia; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	86
Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentek, u których występowało zapalenie śluzówki nosa i gardła; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	86
Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentek z krwawieniem z pochwy; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	87
Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentek z bólem głowy; rFSH alfa vs [REDACTED] kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	87
Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentek z ciążą pozamaciczną; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	89
Tabela 37. Liczba i odsetek pacjentek, u których raportowano wodobrzusze; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	89

Tabela 38. Liczba i odsetek noworodków, które zostały przyjęte na OIOM; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	90
Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiły reakcje niepożądane w miejscu podania leku; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	91
Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiły siniaki w miejscu podania leku; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	91
Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpił ból w miejscu podania leku; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	92
Tabela 42. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu podania leku; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	93
Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiło swędzenie w miejscu podania leku; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	93
Tabela 44. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiła opuchlizna w miejscu podania leku; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	94
Tabela 45. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet ze wskazaniem do ART.....	95
Tabela 46. Wynik oceny jakości badań (według skali Jadad) włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED] populacja ze wskazaniem do ART.....	99
Tabela 47. Przeływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny porównania rFSH alfa vs [REDACTED] populacja ze wskazaniem do ART.....	100
Tabela 48. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania rFSH alfa vs [REDACTED] populacja ze wskazaniem do ART.	103
Tabela 49. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania rFSH alfa vs [REDACTED] populacja ze wskazaniem do ART.....	110
Tabela 50. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania rFSH alfa vs [REDACTED] populacja ze wskazaniem do ART.	114
Tabela 51. Zużycie gonadotropin w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja ze wskazaniem do ART.....	120
Tabela 52. Liczba dni stymulacji w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja ze wskazaniem do ART.....	125
Tabela 53. Częstość występowania niepowodzenia procedury ART; rFSH alfa vs [REDACTED] populacja ze wskazaniem do ART.....	128
Tabela 54. Liczba uzyskanych oocytów w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED] ze wskazaniem do ART.....	130

Tabela 55. Liczba uzyskanych dojrzałych oocytów w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED]; [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	133
Tabela 56. Odsetek zapłodnień; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	136
Tabela 57. Częstość implantacji zarodków; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	139
Tabela 58. Częstość występowania ciąży klinicznej; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	141
Tabela 59. Częstość występowania trwającej ciąży; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	144
Tabela 60. Częstość występowania ciąży mnogiej; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	146
Tabela 61. Częstość występowania żywych urodzeń; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	148
Tabela 62. Częstość występowania utraty ciąży; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	150
Tabela 63. Częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników; rFSH alfa vs [REDACTED]; [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	152
Tabela 64. Działania niepożądane przedstawione w badaniu MERIT; rFSH alfa vs [REDACTED]; [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	154
Tabela 65. Ocena skuteczności klinicznej w badaniu Hugues 2001; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	154
Tabela 66. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do porównania rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; badanie [REDACTED]	156
Tabela 67. Wynik oceny jakości badania (według skali Jadad) włączonego do porównania rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; badania [REDACTED]	157
Tabela 68. Przeływ pacjentek w badaniu [REDACTED]	157
Tabela 69. Kryteria selekcji pacjentek w badaniu włączonym do porównania rFSH/ rLH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; badanie [REDACTED]	158
Tabela 70. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek w badaniu włączonych do porównania rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; badanie [REDACTED]	159
Tabela 71. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do porównania rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; badanie [REDACTED]	160
Tabela 72. Częstość występowania owulacji w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; badanie [REDACTED]	161
Tabela 73. Częstość występowania ciąż w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; badanie [REDACTED]	161

Tabela 74. Częstość występowania ciąży mnogich w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; badanie [REDACTED].....	162
Tabela 75. Częstość występowania poronień w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; badanie [REDACTED].....	163
Tabela 76. Częstość występowania urodzeń żywych w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; badanie [REDACTED].....	163
Tabela 77. Zużycie gonadotropin w trakcie stymulacji jajników w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; badanie [REDACTED].....	164
Tabela 78. Czas stymulacji jajników gonadotropinami w populacji kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH; rFSH/rLH alfa vs [REDACTED]; badanie [REDACTED].....	165
Tabela 79. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia rFSH, ChPL Gonal-f 2012.....	166
Tabela 80. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania [REDACTED].....	170
Tabela 81. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	180
Tabela 82. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	182
Tabela 83. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: rFSH alfa vs [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (nt); populacja ze wskazaniem do ART.....	184
Tabela 84. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: rFSH alfa vs [REDACTED] (krótki protokół z GnRH-a); populacja ze wskazaniem do ART.....	185
Tabela 85. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: rFSH alfa vs [REDACTED] (długi protokół z GnRH-a); populacja ze wskazaniem do ART.....	186
Tabela 86. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: rFSH alfa vs [REDACTED] (długi protokół z GnRH-a); populacja ze wskazaniem do ART.....	189
Tabela 87. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: rFSH alfa vs [REDACTED] [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.....	190
Tabela 88. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: rFSH alfa + rLH alfa vs [REDACTED] [REDACTED]; populacja kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH.....	192
Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.....	220
Tabela 90. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.....	221
Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie Cochrane.....	222
Tabela 92. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie MEDLINE przez Pubmed.....	224

Tabela 93. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	224
Tabela 94. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla wyszukiwania w bazie Cochrane.	225
Tabela 95. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	227
Tabela 96. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	230
Tabela 97. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	234
Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	237
Tabela 99. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	240
Tabela 100. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	244
Tabela 101. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	246
Tabela 102. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	248
Tabela 103. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	251
Tabela 104. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	254
Tabela 105. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	257
Tabela 106. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	259
Tabela 107. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	262
Tabela 108. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	264
Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	266
Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	269
Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]	272

3.8. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	39
Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania spełnienia kryteriów podania hCG; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	60
Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania owulacji (populacja ITT); rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	64
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania 1 dominującego pęcherzyka; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	66
Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania ciąży klinicznej; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	67
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania ciąży mnogiej; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	70
Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia OHSS; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	74
Wykres 8. Metaanaliza zużycia gonadotropin – całkowita użyta dawka [IU]; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	77
Wykres 9. Metaanaliza czasu stymulacji jajników gonadotropinami [dni]; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	79
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka przerwania cyklu stymulacji jajników; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	81
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs; rFSH alfa vs ██████; populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.....	83
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; rFSH alfa vs ██████ populacja kobiet z brakiem jajczkowania, po niepowodzeniu CC.	88
Wykres 13. Zużycie gonadotropin w trakcie COH, całkowita dawka stosowanych gonadotropin [IU]; rFSH alfa vs ████████████████████; populacja ze wskazaniem do ART.....	122
Wykres 14. Zużycie gonadotropin w trakcie COH, średnia liczba zużytych ampulek; rFSH alfa vs ████████████████████; populacja ze wskazaniem do ART.	123
Wykres 15. Zużycie gonadotropin w trakcie COH, całkowita dawka stosowanych gonadotropin [IU]; rFSH alfa vs ████████████████████; populacja ze wskazaniem do ART.	124
Wykres 16. Zużycie gonadotropin w trakcie COH, średnia liczba zużytych ampulek; rFSH alfa vs ████████████████████ populacja ze wskazaniem do ART.	124
Wykres 17. Liczba dni stymulacji w trakcie COH; rFSH alfa vs ████████████████████; populacja ze wskazaniem do ART.	126
Wykres 18. Liczba dni stymulacji w trakcie COH; rFSH alfa vs ████████████████████ populacja ze wskazaniem do ART.....	127

Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niepowodzenia procedury ART; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	129
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niepowodzenia procedury ART; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	130
Wykres 21. Liczba uzyskanych oocytów w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	132
Wykres 22. Liczba uzyskanych oocytów w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	133
Wykres 23. Liczba uzyskanych dojrzałych oocytów w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	135
Wykres 24. Liczba uzyskanych dojrzałych oocytów w trakcie COH; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	136
Wykres 25. Odsetek zapłodnień; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	138
Wykres 26. Częstość implantacji zarodków; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	140
Wykres 27. Częstość występowania ciąży klinicznej; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	142
Wykres 28. Częstość występowania ciąży klinicznej; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	143
Wykres 29. Częstość występowania trwającej ciąży; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	145
Wykres 30. Częstość występowania ciąży mnogiej; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	147
Wykres 31. Częstość występowania żywych urodzeń; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	149
Wykres 32. Częstość występowania utraty ciąży; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	151
Wykres 33. Częstość występowania utraty ciąży; rFSH alfa vs [REDACTED] (długi protokół z agonistą GnRH); populacja ze wskazaniem do ART.	152
Wykres 34. Częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników; rFSH alfa vs [REDACTED]; populacja ze wskazaniem do ART.	153