

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

Analiza kliniczna



Warszawa 2013

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TRESCI

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



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

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

8.10 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. 62

[REDACTED]

8.11.1 Metodologia i wiarygodność badań 63

8.11.2 Opis populacji 67

8.11.3 Zestawienie punktów końcowych 70

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.14 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy 84

8.14.1 Badania włączone do głównej analizy 84

8.14.2 Badania włączone do analizy dodatkowej 88

8.15 Kryteria oceny według GRADE 92

[REDACTED]

SPIS TABEL 96

SPIS RYCIN 98

PIŚMIENNICTWO 99

SKRÓTY I AKRONIMY

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

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

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

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

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

Cel opracowania

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

Metody

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

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Wyniki przeglądu badań wtórnych

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Wnioski

[Redacted text]

[Redacted text block]

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

[REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2013.

2 CEL ANALIZY

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

[Redacted text block]

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

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

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

3 METODYKA

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

3.1 Strategia wyszukiwania badań

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

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

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

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

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

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

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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

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

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

Rodzaj interwencji: ganireliks (Orgalutran®);

[REDACTED]

[REDACTED]

Stan publikacji: badania opublikowane w formie pełnotekstowej,

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

3.3 Kryteria wykluczenia badań

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

3.4 Strategia ekstrakcji danych

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

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

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

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

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

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

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

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

3.6 Metody syntezy danych

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

W pozostałych przypadkach wartości

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

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



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

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

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

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku wyszukiwania aktualnie obowiązujących zasad terapeutycznych leczenia niepłodności odnaleziono:

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

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

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowane są następujące protokoły stymulacyjne:

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

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

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

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

4.1.2 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

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

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

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

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

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

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

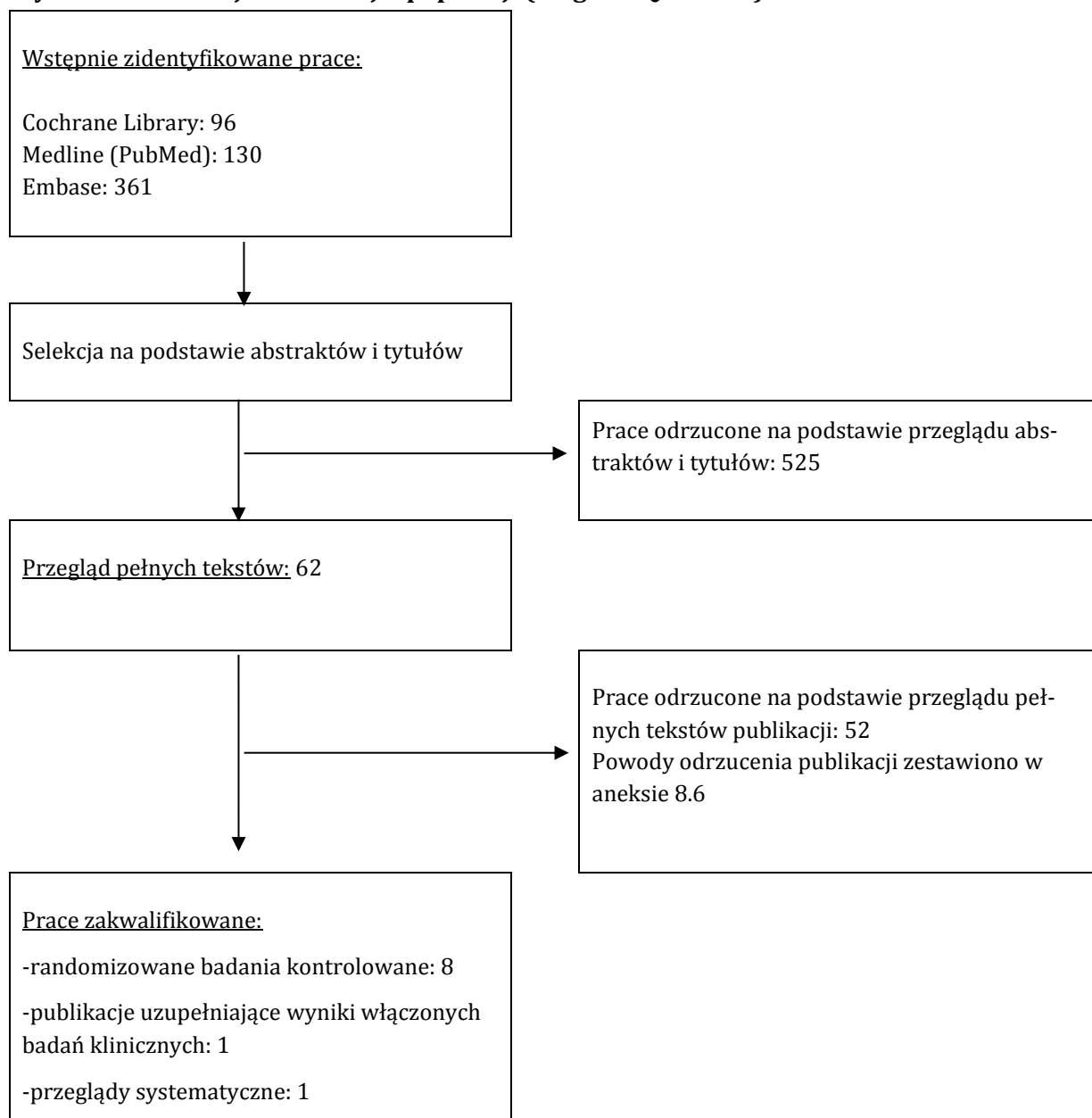
Wśród odnalezionych badań klinicznych ganireliksu



Analitycy byli zgodni co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

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

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



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

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

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

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

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

Szczegółową ocenę wiarygodności zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 5.

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

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

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

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

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

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

4.3.2.1 Cięża w toku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

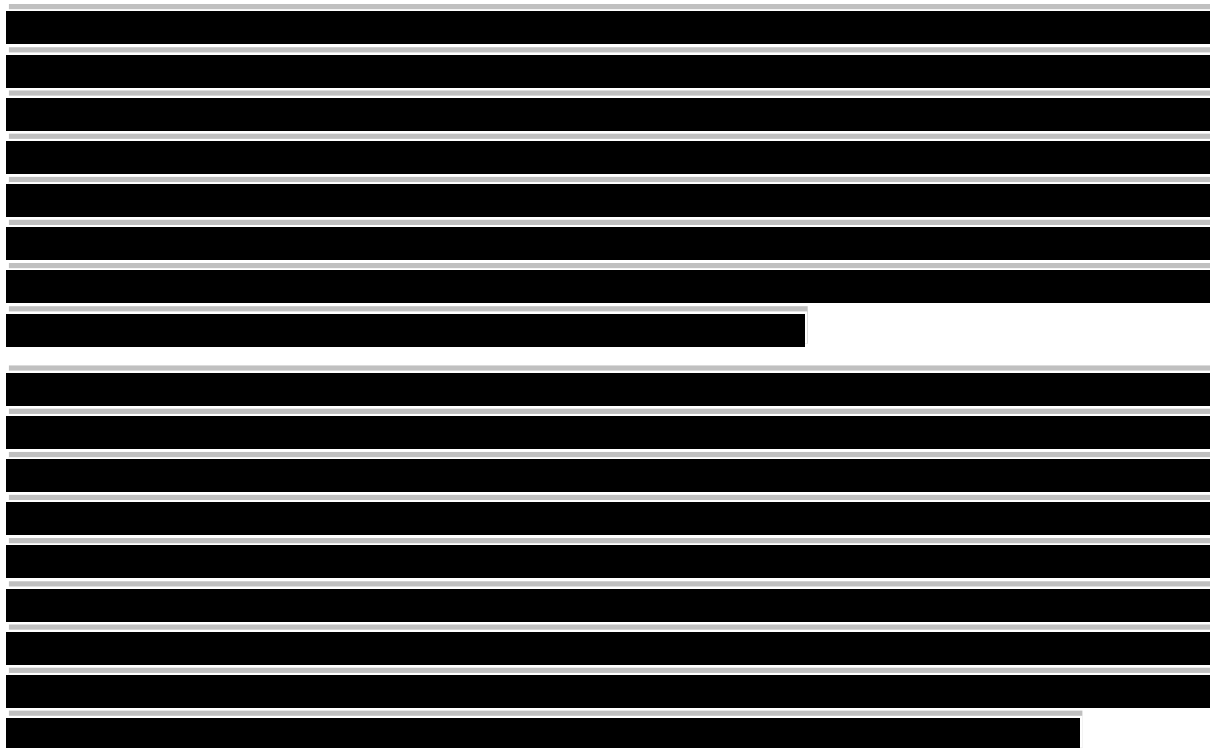
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

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

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

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Wytyczne praktyki klinicznej

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

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

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

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

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

6.3.2 Przeglądy systematyczne

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

7 WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

| | | |
|---|--------------------|---|
| ■ | ██████████ | ■ |
| ■ | ██████████ | ■ |
| ■ | ██████████ | ■ |
| ■ | ██████████ | ■ |
| ■ | ██████████ | ■ |
| ■ | ██████ | ■ |
| ■ | ██████████████████ | ■ |
| ■ | ██████████████ | ■ |
| ■ | ██████████ | ■ |
| ■ | ██████████ | ■ |
| ■ | ██████████████ | ■ |
| ■ | ██████████████████ | ■ |
| ■ | ██████████████ | ■ |
| ■ | ██████████████████ | ■ |
| ■ | ██████████ | ■ |

8.5 Lista badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

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

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2

8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia

| Przypis piśmienniczy | Przyczyny odrzucenia |
|----------------------|----------------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

| Przypis piśmienniczy | Przyczyny odrzucenia |
|----------------------|----------------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

| Przypis piśmienniczy | Przyczyny odrzucenia |
|----------------------|----------------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

| Przypis piśmienniczy | Przyczyny odrzucenia |
|----------------------|----------------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

| Przypis piśmienniczy | Przyczyny odrzucenia |
|----------------------|----------------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

| Przypis piśmienniczy | Przyczyny odrzucenia |
|---|---|
| <p>[Redacted]</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> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> |
| <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> | <p>[Redacted]</p> |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.9 Opis protokołów kontrolowanej stymulacji owulacji zastosowanych w odnalezionych badaniach klinicznych

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

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

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

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

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

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

8.10 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

Opracowano na podstawie:

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

8.11.2 Opis populacji

[Redacted text block]

Szczegółową charakterystykę pacjentek przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 19. [Redacted caption text]

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

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

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

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



8.12.2 Cięża żywa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

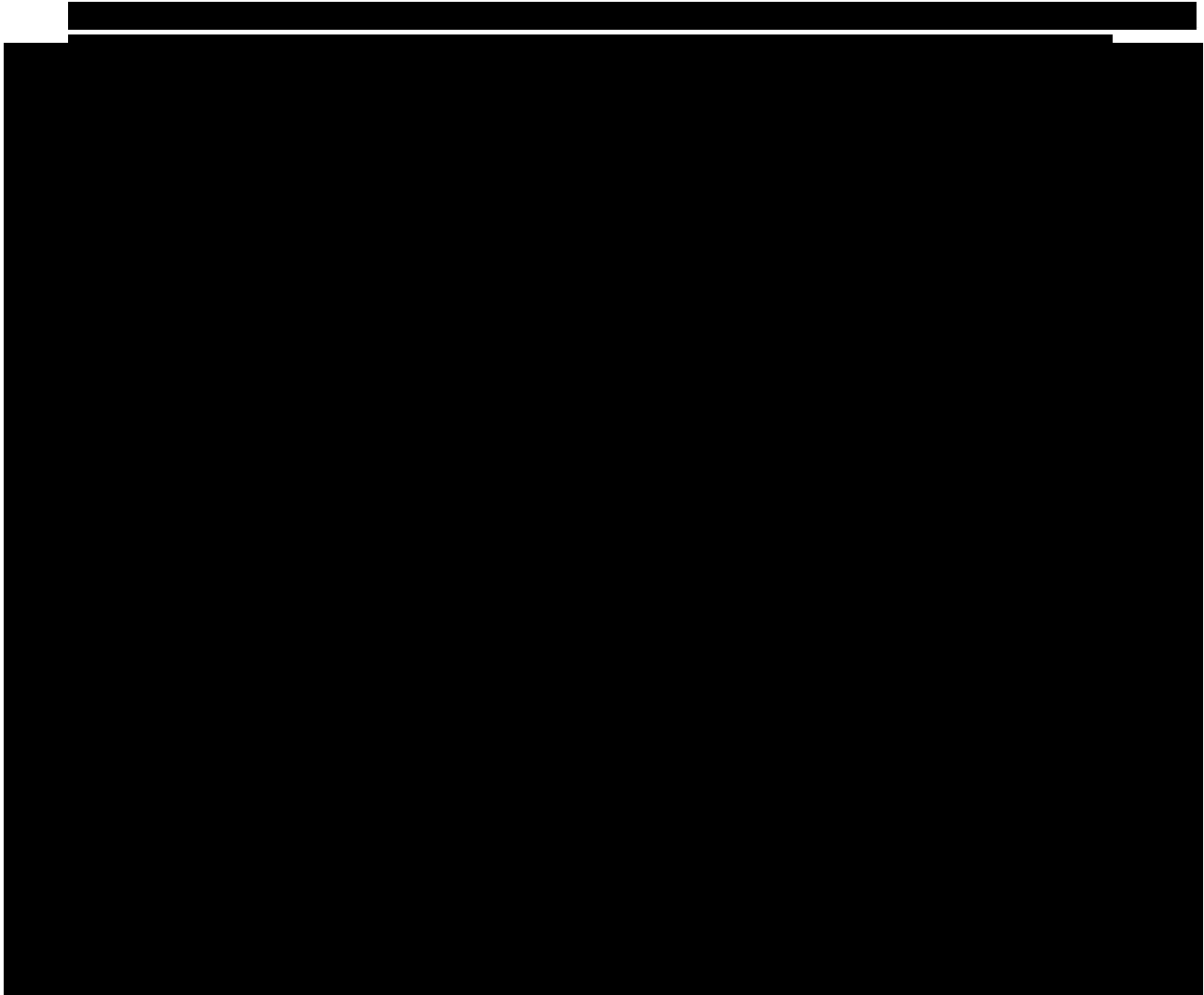
| | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] |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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]



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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

| Badanie | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

| Badanie | |
|--|--|
| [Redacted] | [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] |
| [Redacted] [Redacted] | [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] |
| [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] | [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] |

8.14.2 Badania włączone do analizy dodatkowej

| Badanie | |
|--|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |

| Badanie | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

| Badanie | |
|--|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |

| Badanie | |
|--|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |

8.15 Kryteria oceny według GRADE

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

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

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

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

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

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

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

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

SPIS TABEL

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

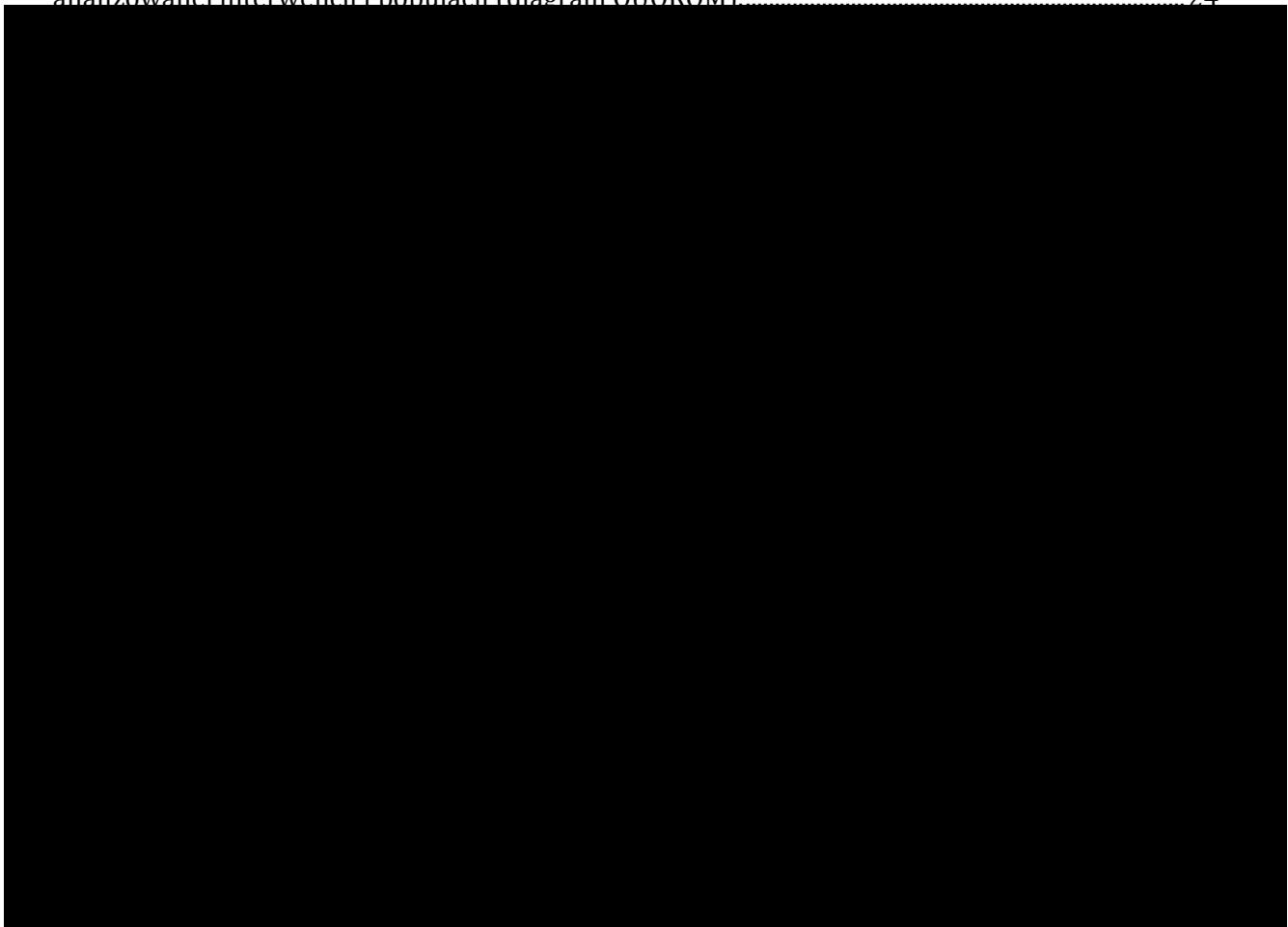
| | |
|--|----|
| Tab. 16. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ganireliksu w zapobieganiu przedwczesnemu wzrostowi stężenia LH u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, przedstawione zgodnie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

[Redacted text block]

SPIS RYCIN

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

24



PIŚMIENNICTWO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[dostęp 12.06.2013]

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

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

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

¹⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline 0,1 mg®.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]