





Analiza efektywności klinicznej
dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon[®])
stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym
z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie
cytrynianem kломifenu oraz stymulacji
wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych
wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie
in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT)
i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *IBSA Poland Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
1. INDEKS SKRÓTÓW.....	9
2. STRESZCZENIE	12
3. METODYKA	19
3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	19
3.2. Pytanie kliniczne.....	21
3.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu	21
3.4. Metody identyfikacji badań	23
3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	23
3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	25
3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	27
3.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	27
3.6. Ocena jakości	28
3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	28
3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	29
3.7. Analiza ilościowa	30
3.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	30
3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	30
3.8. Metaanaliza statystyczna.....	31
3.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	31
3.8.2. Analiza heterogeniczności.....	31
3.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	32
3.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	32
4. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	34
5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	37

[Redacted text block]

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	99
8.1. Cel	99
8.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa.....	99

[Redacted text block]

9. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	111
--	------------

[Redacted text block]

10. WNIOSKI	116
11. OGRANICZENIA	121
12. DYSKUSJA	129
12.1. Wyszukiwanie	129
12.2. Wybór komparatora	131
12.3. Wiarygodność zewnętrzna	133
12.4. Wiarygodność wewnętrzna	138
12.5. Dyskusja z przeglądami.....	141
12.6. Dodatkowe dane dotyczące jakości życia	141
13. ZAŁĄCZNIKI	145
13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane.....	145
13.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych	146
13.3. Diagram wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA).....	147
13.4. Charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia z badań klinicznych, charakterystyki wyjściowe pacjentek włączonych do badań klinicznych oraz charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach klinicznych oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.....	148
13.4.1. Charakterystyki badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.....	148
13.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.....	157
13.4.3. Charakterystyki wyjściowe pacjentek włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej	164
13.4.4. Charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.....	171
13.4.5. Zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej	175
13.5. Opis arkusza Jadad	181
13.5.1. Ocena wiarygodności badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej według skali Jadad	182

13.6. Formularz ekstrakcji danych	184
13.6.1.Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (1/2)	184
13.6.2.Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (2/2)	185
13.6.3.Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	186
13.6.4.Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	187
13.6.5.Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....	188
13.6.6.Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	189
13.7. Wykresy uzupełniające analizę efektywności klinicznej (wykresy dla metaanaliz przeprowadzonych w ramach analiz wrażliwości)	190
14. PIŚMIENICTWO.....	209
15.1. Badania pierwotne włączone do analizy efektywności klinicznej	209
15.2. Publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.	210
15.3. Badania wtórne	210
15.4. Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce.....	211
15.5. Dodatkowe dane dotyczące jakości życia	212
15.6. Publikacje wykluczone z analizy efektywności klinicznej	213
16. SPIS TABEL	219
17. SPIS WYKRESÓW	222

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Przeszukiwanie baz danych✓ Selekcja badań do analizy✓ Metodyka✓ Analiza wyników✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa✓ Streszczenie i wnioski✓ Dyskusja i ograniczenia
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Przeszukiwanie baz danych✓ Selekcja badań do analizy
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: styczeń 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana

ul. Płk S. Dąbka 8/510

30-732 Kraków

1. INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ART	Technika wspomaganie rozrodu (ang. <i>assisted reproductive technology</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CC	Cytrynian klomifenu
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FSH	Ludzki hormon folikulotropowy; folitropina (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>)
rFSH	Rekombinowana folikulotroina; rekombinowana folitropina (ang. <i>recombinant follicle-stimulating hormone</i>)
GIFT	Transfer (przeniesienie) gamet do jajowodu (ang. <i>gamete Intra-fallopian transfer</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę; gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
hCG	Ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>)
hMG	Ludzka gonadotropina menopauzalna; menotropina (ang. <i>human menopausal gonadotropin</i>)

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczzonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wleopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

HP-hMG	Wysokooczyszczona ludzka gonadotropina menopauzalna; wysokooczyszczona menotropina (ang. <i>highly purified human menopausal gonadotropin</i>)
HP-uFSH	Wysokooczyszczona urofolitropina (ang. <i>highly purified urinary follicle-stimulating hormone</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA	Instytut Arcana
ICSI	Mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej (ang. <i>intracytoplasmatic sperm injection</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
IVF	Zapłodnienie <i>in vitro</i> (ang. <i>In vitro fertilisation</i>)
JADAD	Skala oceny wiarygodności badań klinicznych
j.m.	Jednostka międzynarodowa
LH	Hormon luteinizujący; lutropina (ang. <i>luteinizing hormone</i>)
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
ml	Mililitr
N	Liczba pacjentów w grupie
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu oraz stymulacji wlepowęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OHSS	Zespół hiperstymulacji jajników (ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i>)
p	Poziom istotności
PCOS	Zespół policystycznych jajników (ang. <i>polycystic ovary syndrome</i>)
Peto OR	Iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PRISMA	Diagram wyszukiwania publikacji (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>)
PSUR	Okresowy Raport dot. Bezpieczeństwa (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
rFSH	Rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (ang. <i>recombinant follicle-stimulating hormone</i>)
rhCG	Rekombinowana gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>recombinant human chorionic gonadotropin</i>)
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
vs.	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych
WMD	Średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZIFT	Transfer (przeniesienie) zygoty do jajowodu (ang. <i>zygote intra-fallopian transfer</i>)

2. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Fostimon® (wysokooczyszczona urofolitropina, HP-uFSH) w dwóch analizowanych wskazaniach tj. braku owulacji u kobiet (w tym z zespołem hiperstymulacji jajników, PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu [wskazanie 1] oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT) [wskazanie 2] w porównaniu

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania. Celem APD było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianych wskazaniach klinicznych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *IBSA Poland Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), jak również spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określono za pomocą skali *Jadad*, a siłę dowodów naukowych oceniono na podstawie skali *GRADE*. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 2.6.8*.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematycznych pierwotnych badań klinicznych z randomizacją porównujących HP-uFSH w postaci produktu

leczniczego Fostimon® [redacted]
[redacted]

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do dnia 15 listopada 2013 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych, metaanaliz oraz raportów HTA.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączano również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (jeśli oceniano w nich profil bezpieczeństwa). Należy jednak pamiętać, iż niektóre działania niepożądane mogą

pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR).

Na stronie clinicaltrials.gov poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Wyniki wyszukiwania

Brak owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie efektywności klinicznej HP-uFSH (Fostimon®) dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w APD komparator. Okres obserwacji oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Wyniki: [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]

Wyniki: [Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text]

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzana dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że HP-uFSH (Fostimon®) jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych można uznać za akceptowalną.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL Fostimon® do często występujących działań niepożądanych należą: bóle głowy, zaparcia, wzdęcia brzucha, zespół hiperstymulacji jajników oraz ból. Niezbyt często raportowane są również: nadczynność tarczycy, zaburzenia nastroju, letarg, zawroty głowy, duszność, kławienia z nosa, nudności, ból brzucha, niestrawność, rumień, świąd, zapalenie pęcherza moczowego, przerost piersi, ból piersi, uderzenia gorąca czy zmęczenie. Ponadto, jak podkreślono w ChPL reakcje w miejscu podania (ból, zaczerwienienie i krwiaki) obserwowano rzadko. W rzadkich przypadkach, zakrzep tętniczy z zatorami powiązany był z leczeniem z zastosowaniem menotropin/ gonadotropin kosmówkowych. Co istotne, występowanie poronień w czasie leczenia gonadotropinami (w tym ocenianą interwencją)

porównywalne jest z występowaniem poronień u kobiet z innymi zaburzeniami płodności. Zaobserwowano nieznacznie częstsze występowanie ciąży pozamacicznej i ciąży mnogiej.

[Redacted text]

[Redacted text block]

Podsumowując, w oparciu o przedstawione powyżej dane można stwierdzić, że leczenie HP-uFSH (Fostimon®) jest bezpieczną oraz dobrze tolerowaną formą leczenia pacjentek niepłodnych w związku z brakiem u nich owulacji (w tym kobiety z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu lub pacjentek poddanych stymulacji wielopęcherzykowej poddanych ART.

WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Zatem zwiększenie dostępności do leków z grupy gonadotropin (w tym HP-uFSH, w postaci produktu leczniczego Fostimon®) znacząco poprawi możliwość odpowiedniego dostosowania leczenia braku owulacji (w tym u kobiet z PCOS), które nie odpowiedziały na wcześniejszą terapię cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej stosowanej w ART przy uwzględnieniu indywidualnych potrzeb i reakcji na leczenie każdej pacjentki.

Podsumowując, HP-uFSH w postaci produktu leczniczego Fostimon® jest preparatem wysokiej jakości o udowodnionej efektywności klinicznej w przedmiotowych wskazaniach (brak owulacji u kobiet, w tym z PCOS, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu; stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych ART) oraz korzystnym wskaźniku skuteczności do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych.

3. METODYKA

3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [25]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [26];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (**P** – ang. *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (**I** – ang. *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (**C** – ang. *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (**O** – ang. *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (**S** – ang. *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane

i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [27].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [28].
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [29].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

3.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Fostimon® (wysokooczyszczona urofolitropina, HP-uFSH) w dwóch analizowanych wskazaniach tj. braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu (wskazanie 1) oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART.) jak np.: zapłodnienie *in vitro*, transfer gamet do jajowodu i transfer zygoty do jajowodu (wskazanie 2) w porównaniu

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *IBSA Poland Sp. z o.o.*

3.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia badań z niniejszej analizy, które zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) Populacja		
(I) Interwencja		

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[Redacted]	[Redacted]
(C) Komparator	[Redacted]	[Redacted]
(O) Efekty zdrowotne	[Redacted]	[Redacted]

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[REDACTED]	
(S) Typy badań	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne kryteria	[REDACTED]	[REDACTED]

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych/ wtórnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

3.4. Metody identyfikacji badań

3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [25] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie

wymienionych typów badań wtórnych, w których oceniano wysokooczyszczoną urolitropinę (HP-uFSH) w postaci produktu leczniczego Fostimon®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (ang. *NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database*;
- serwisy internetowe:
 - NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (ang. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (ang. *The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
 - EMA (ang. *European Medicines Agency*);
 - FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
 - INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*);
- raporty HTA (*Technology Assessment*).

Strategię wyszukiwania publikacji w wymienionych powyżej serwisach internetowych przedstawiono w rozdziale 13.2.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w rozdziale 13.1, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 23.09.2013 r. – 15.11.2013 r. (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2013 r.). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED].

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (według definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline przez PubMed*;
 - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);

- o EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
 - o <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: problemu zdrowotnego, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (N.W. oraz M.B.) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – I.P.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 23.09.2013 r. – 15.11.2013 r. (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2013 r.). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 13.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem osoby trzeciej [REDACTED] na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: problemu zdrowotnego, interwencji alternatywnej oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM [25]).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [28].

3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (wysokooczyszczona urofolitropina; produkt leczniczy Fostimon®) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: *Urofolitropin OR human urinary FSH OR Fostimon*.

3.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania oraz wykluczenia z badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

3.6. Ocena jakości

3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [26]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. *selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. *performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. *attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. *detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. *reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);

- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [30].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [25].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [29] i zamieszczono w podsumowaniu.

3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);

- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

3.7. Analiza ilościowa

3.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [25].

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*®, wersja 2.6.8.

3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [26], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR, ang. *risk ratio, relative risk*) dla negatywnych punktów końcowych lub korzyści względnej (RB, ang. *relative benefit*) dla pozytywnych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR/RB) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [26].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

3.8. Metaanaliza statystyczna

3.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [26]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (ang. *fixed effect*) lub model efektów losowych (ang. *random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

3.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [26] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi

o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [26, 31]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q , w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

3.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (ang. *fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [26]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (ang. *random effect*) [26, 32].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

3.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [26]. W związku

z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

4. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych i serwisów internetowych w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej zidentyfikowano i uwzględniono następujące rodzaje publikacji wyszczególnione w tabeli poniżej.

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

[Redacted text block]

I					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

№	Imię i nazwisko	Wiek	Wzrost	Waga	CIężar ciała
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);*
- *AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality).*

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniu 15.11.2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

[Redacted content]

Nie analizowano przeglądów systematycznych niezgodnych z predefiniowanymi kryteriami niniejszego przeglądu wg PICOS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji odnalezionych przeglądów systematycznych i raportu HTA. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 3.3.

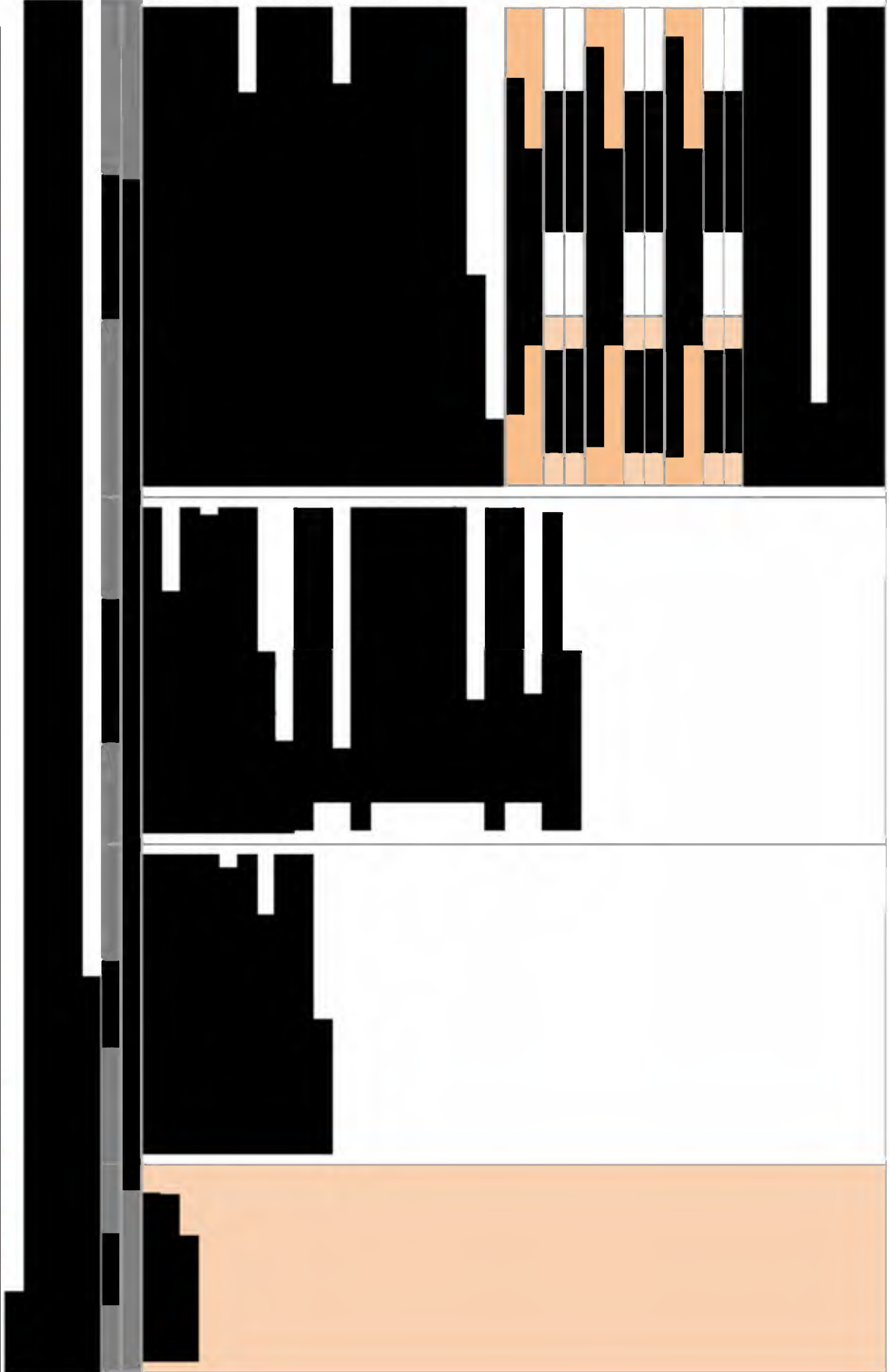
[REDACTED]

[REDACTED]







[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza efektywność klinicznej dla wysokoczyszczzonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wiepęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



Analiza efektywność klinicznej dla wysokoczystości urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wiepęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

													
													
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1005 183 1045 851">  </td> <td data-bbox="1045 183 1085 851">  </td> <td data-bbox="1085 183 1125 851">  </td> <td data-bbox="1125 183 1165 851">  </td> <td data-bbox="1165 183 1204 851">  </td> <td data-bbox="1204 183 1244 851">  </td> <td data-bbox="1244 183 1284 851">  </td> <td data-bbox="1284 183 1324 851">  </td> <td data-bbox="1324 183 1364 851">  </td> <td data-bbox="1364 183 1396 851">  </td> </tr> </table>													
													

Analiza efektywność klinicznej dla wysokoczyszczzonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wiepęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



Analiza efektywność klinicznej dla wysokoczystości urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wiepęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywność klinicznej dla wysokoczystości urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wiepęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

Analiza efektywność klinicznej dla wysokoczyszczzonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wiepęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

		
--	--	---

[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 block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[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]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

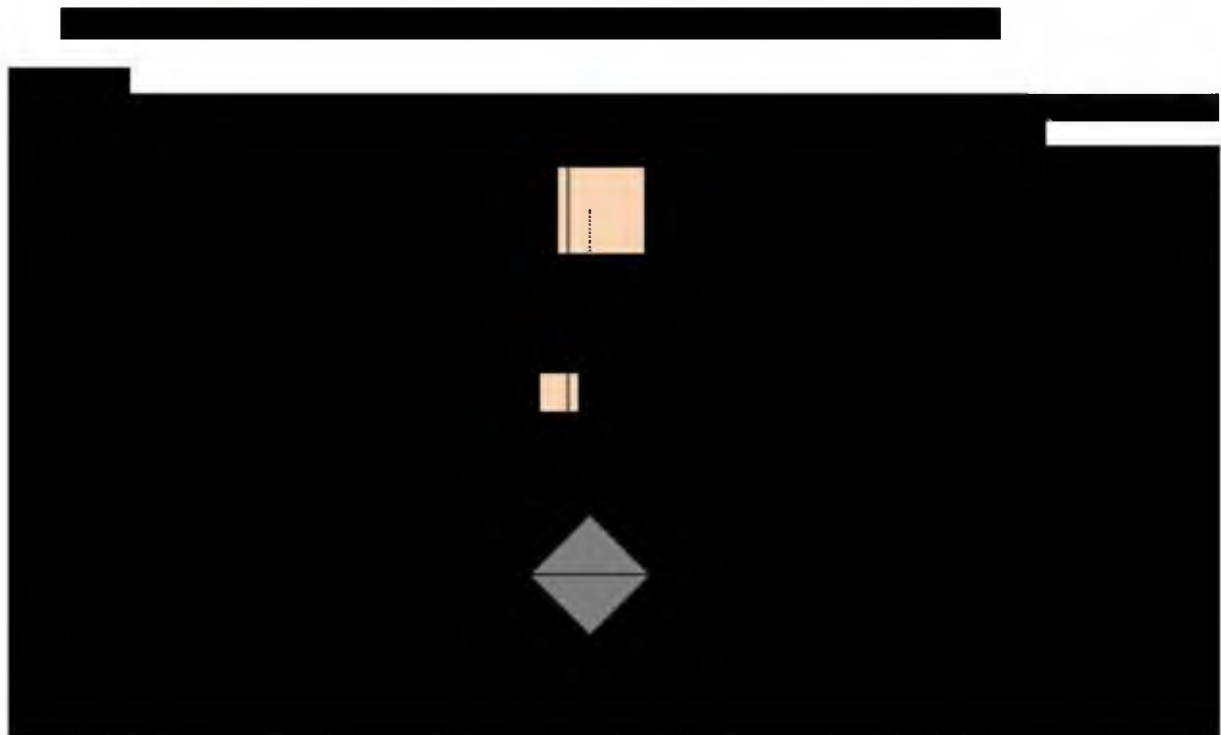
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

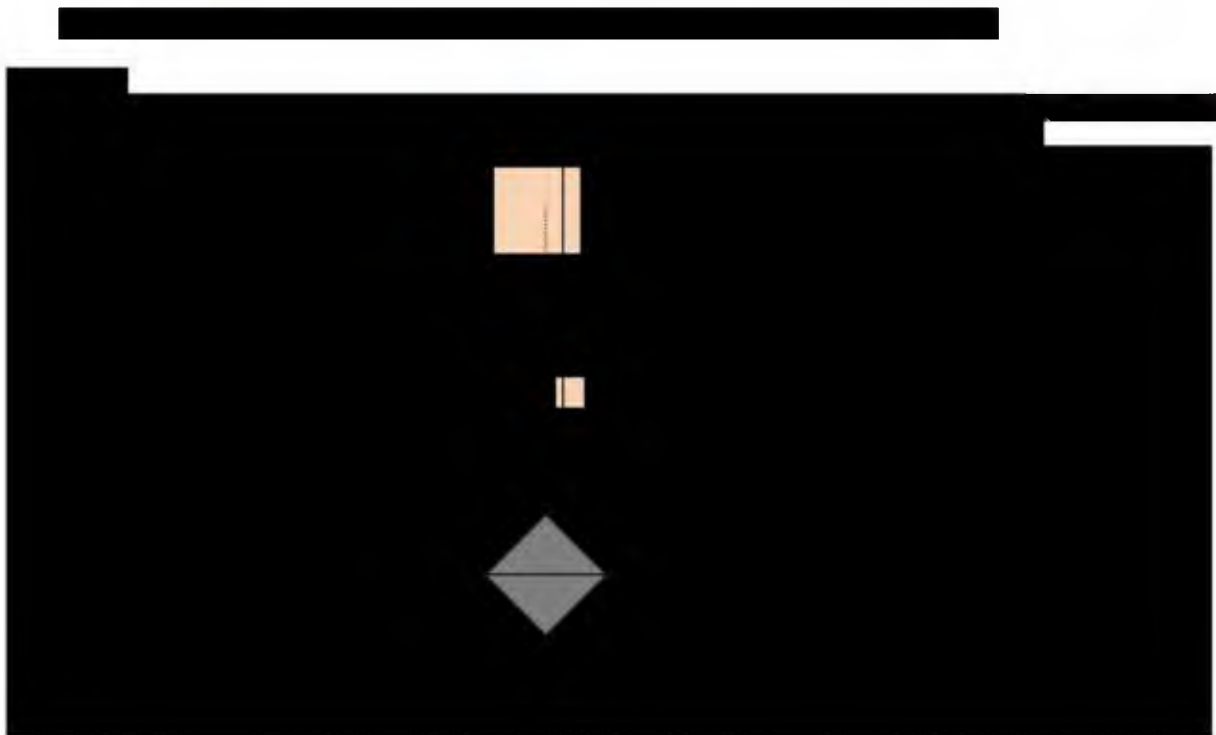
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

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

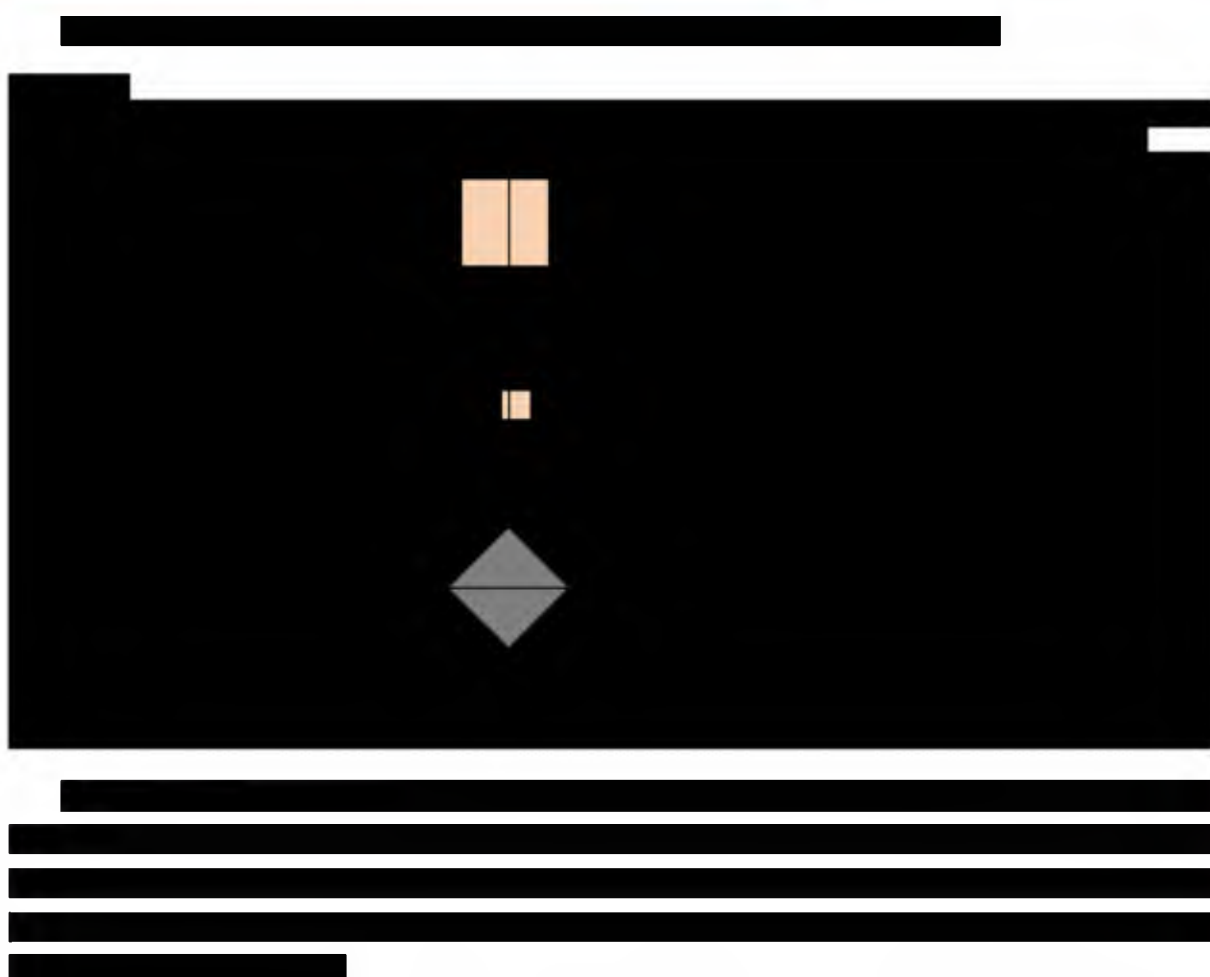
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[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]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[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]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

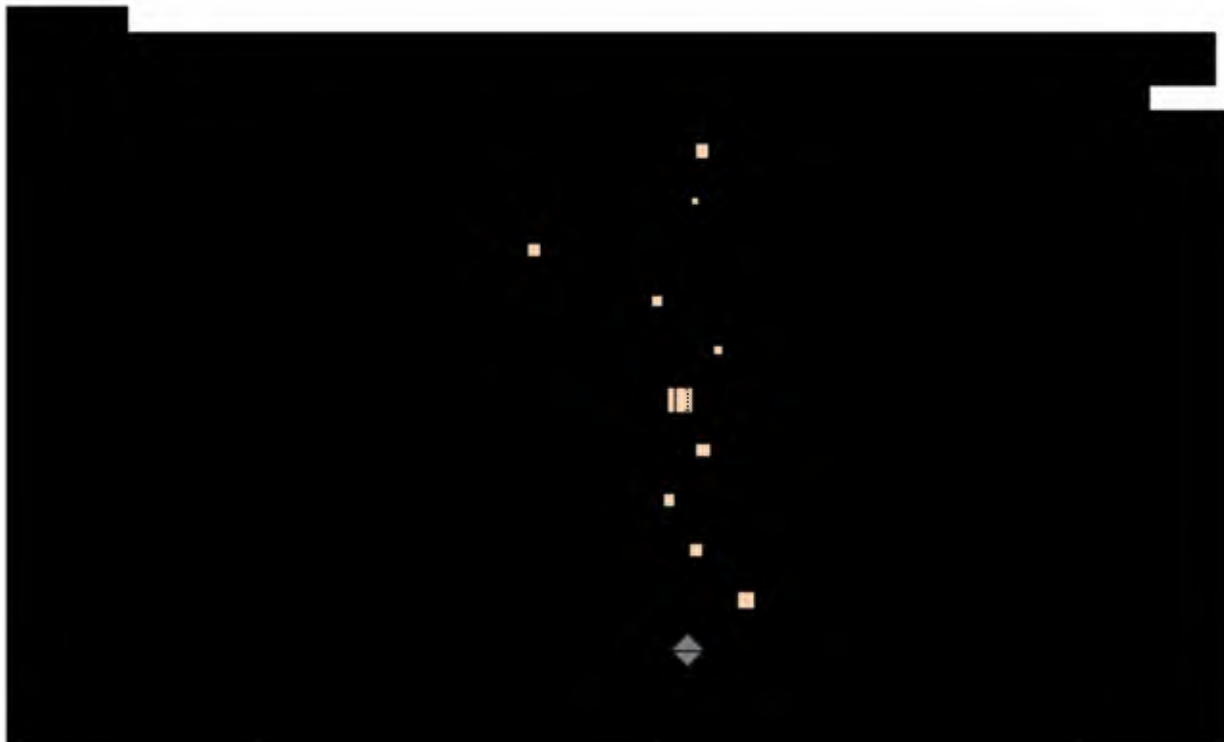
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

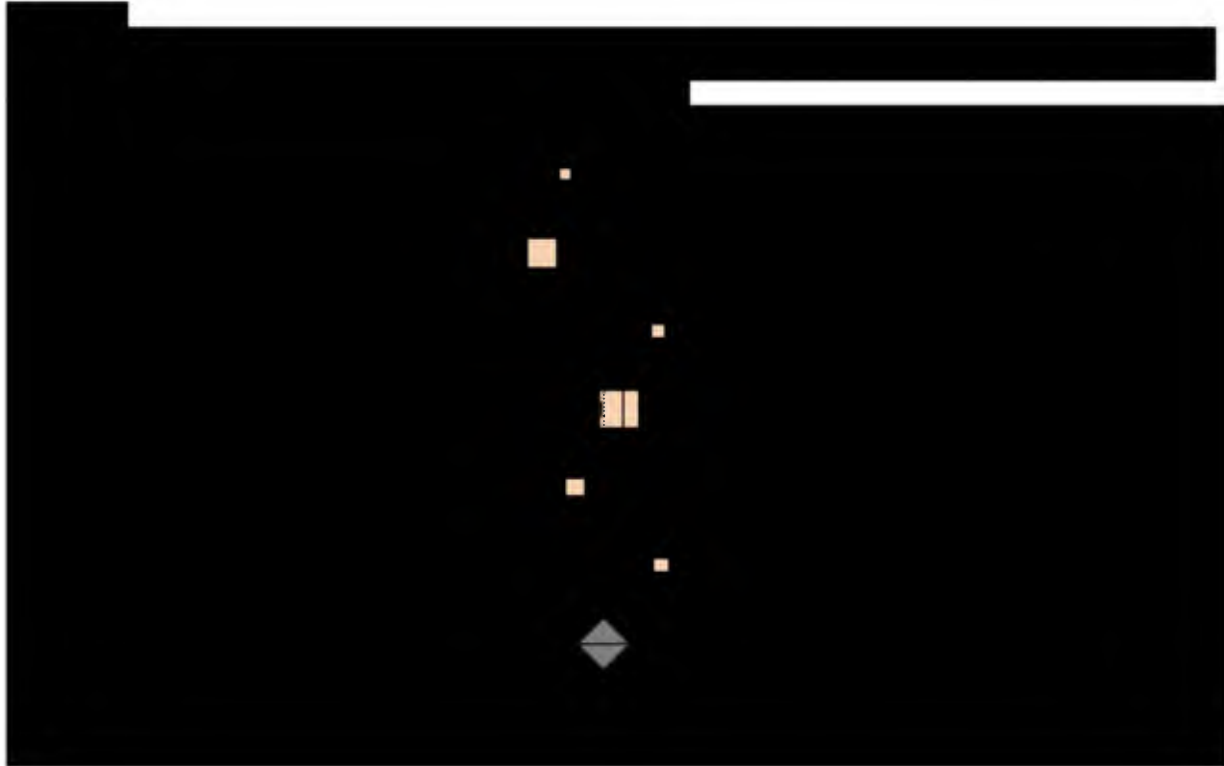
[Redacted text block]

[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]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]



[Redacted text block]

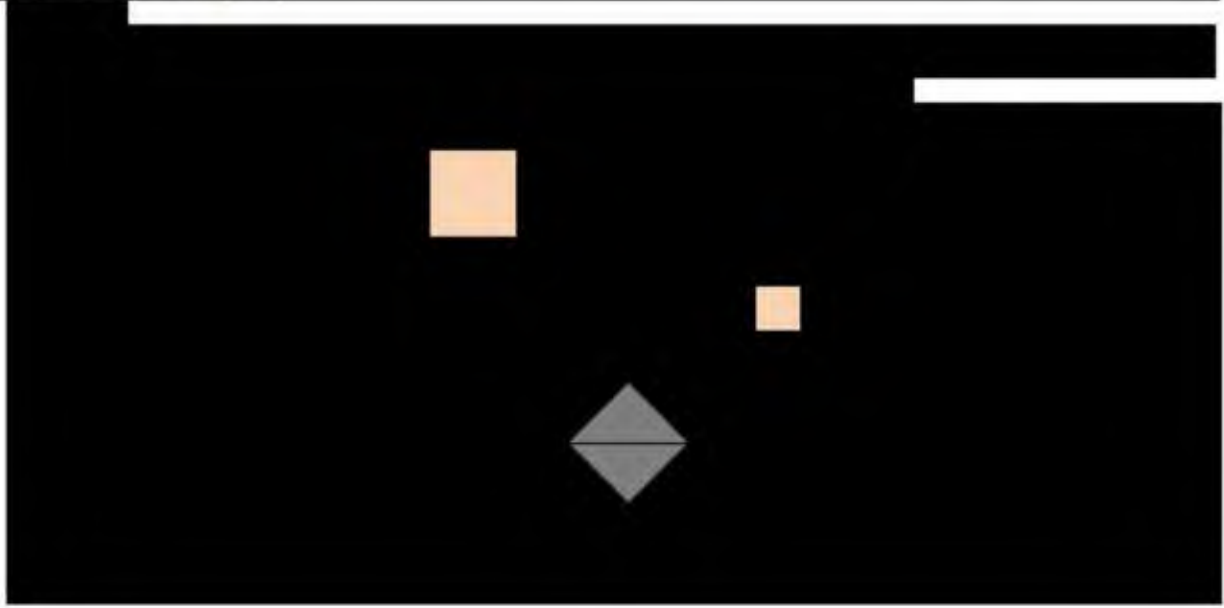
Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

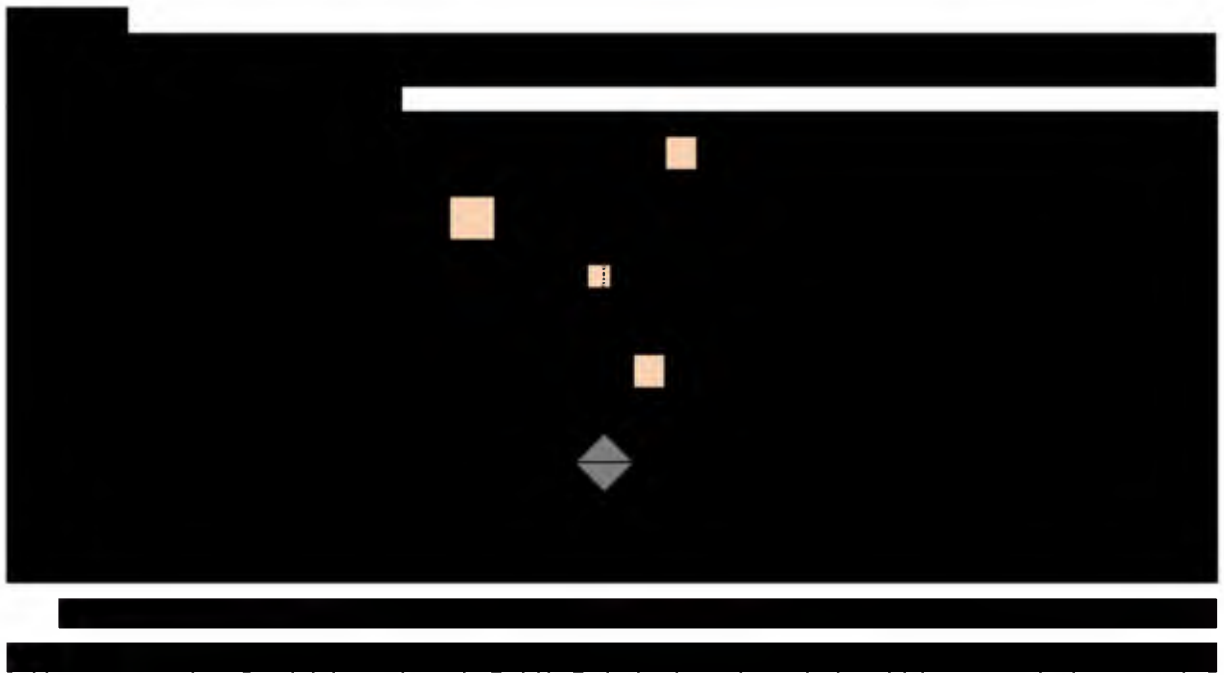
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



[Redacted text block]



Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

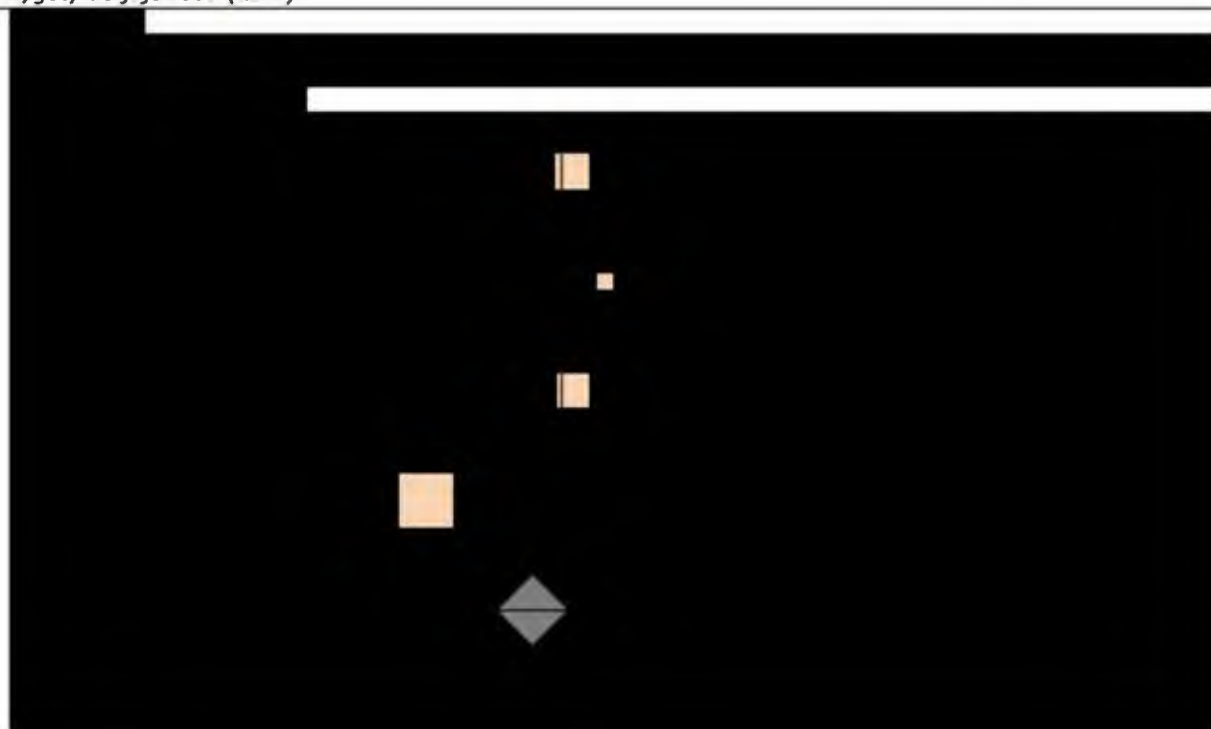
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

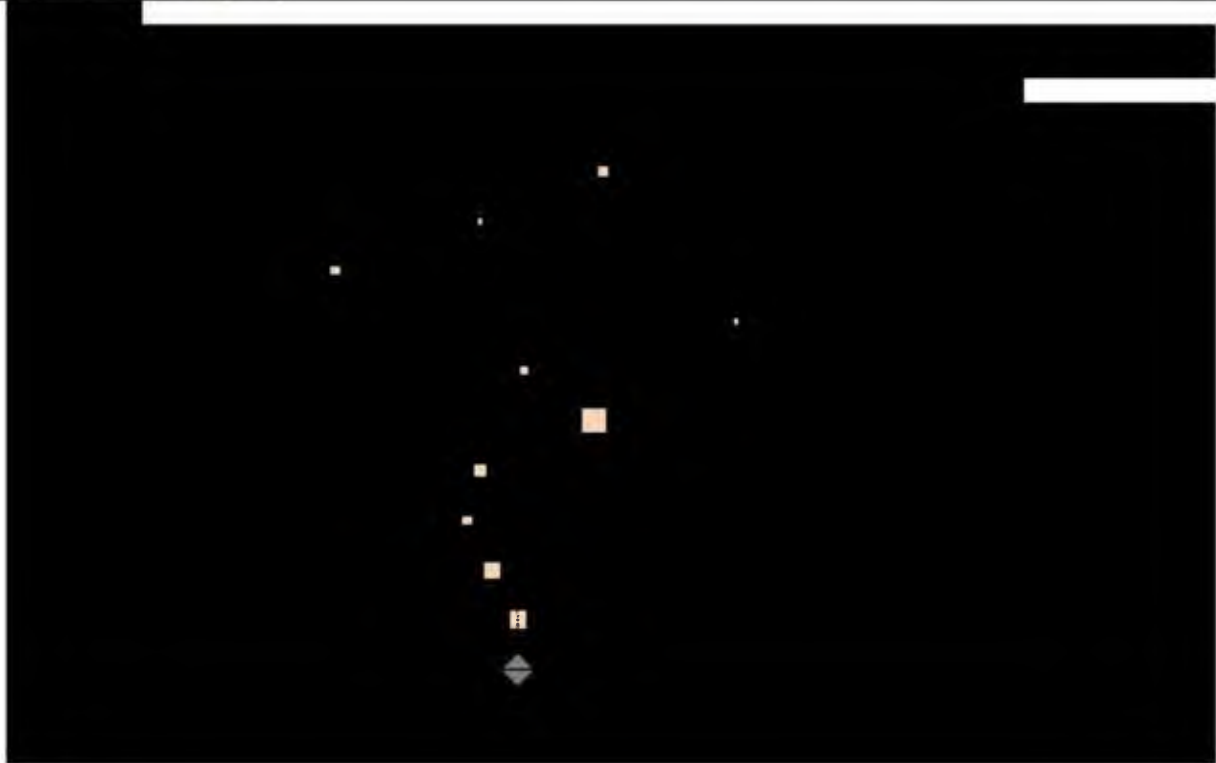
[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars of varying lengths, completely obscuring the underlying text.]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczzonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

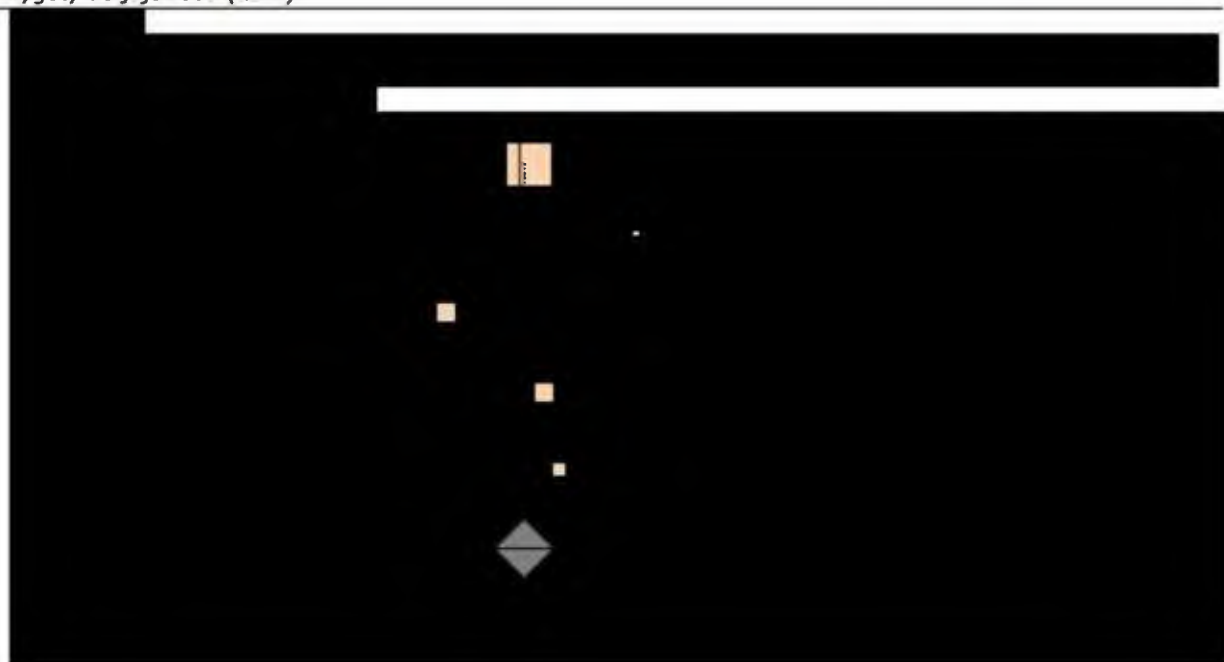
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out 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]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[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]

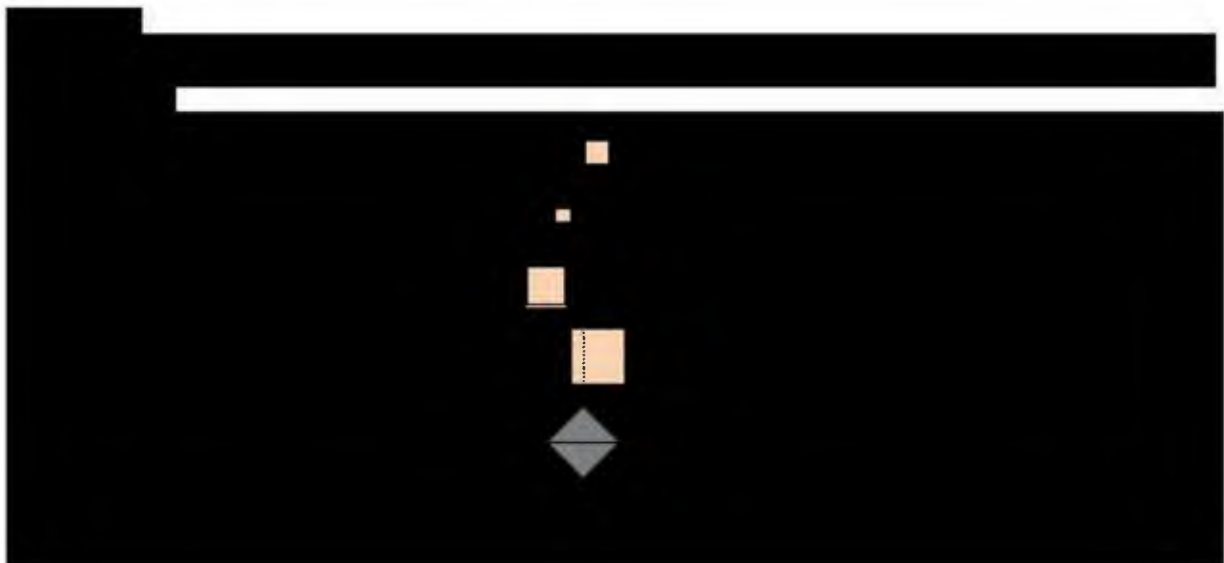
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

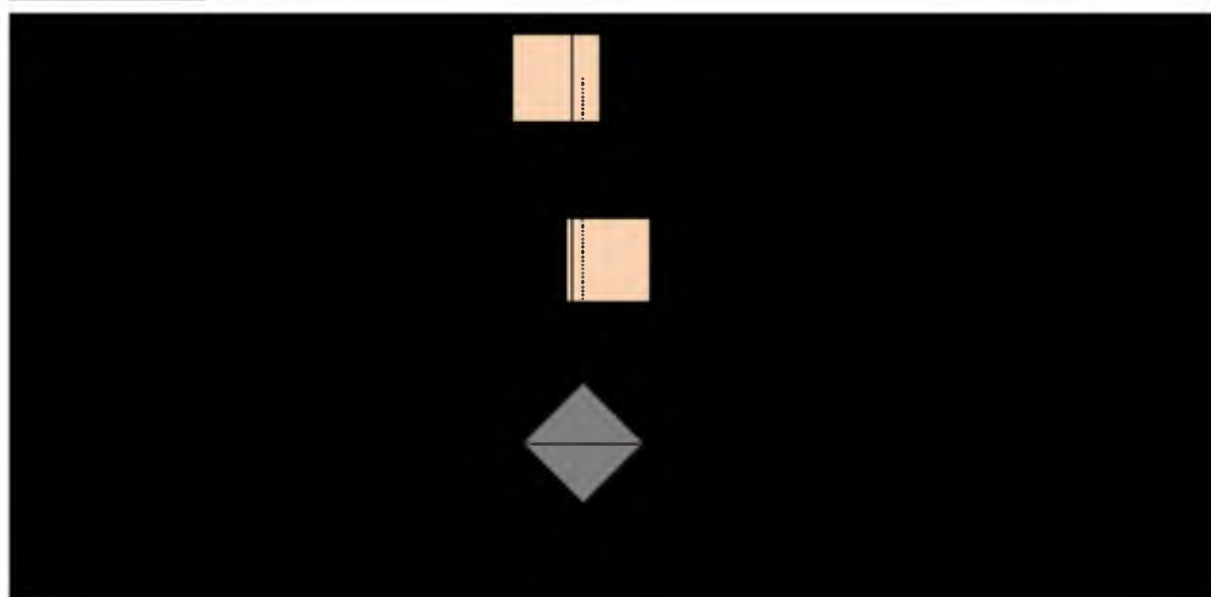
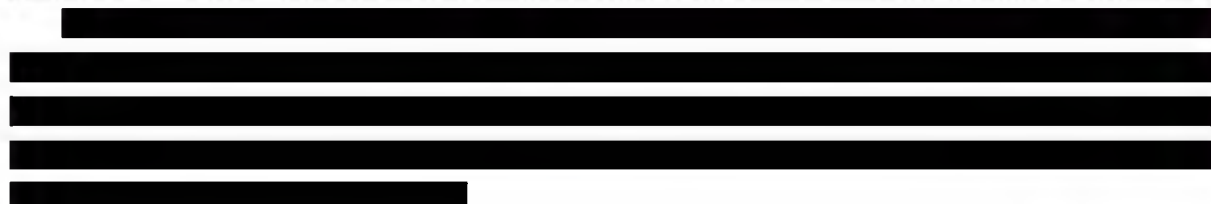
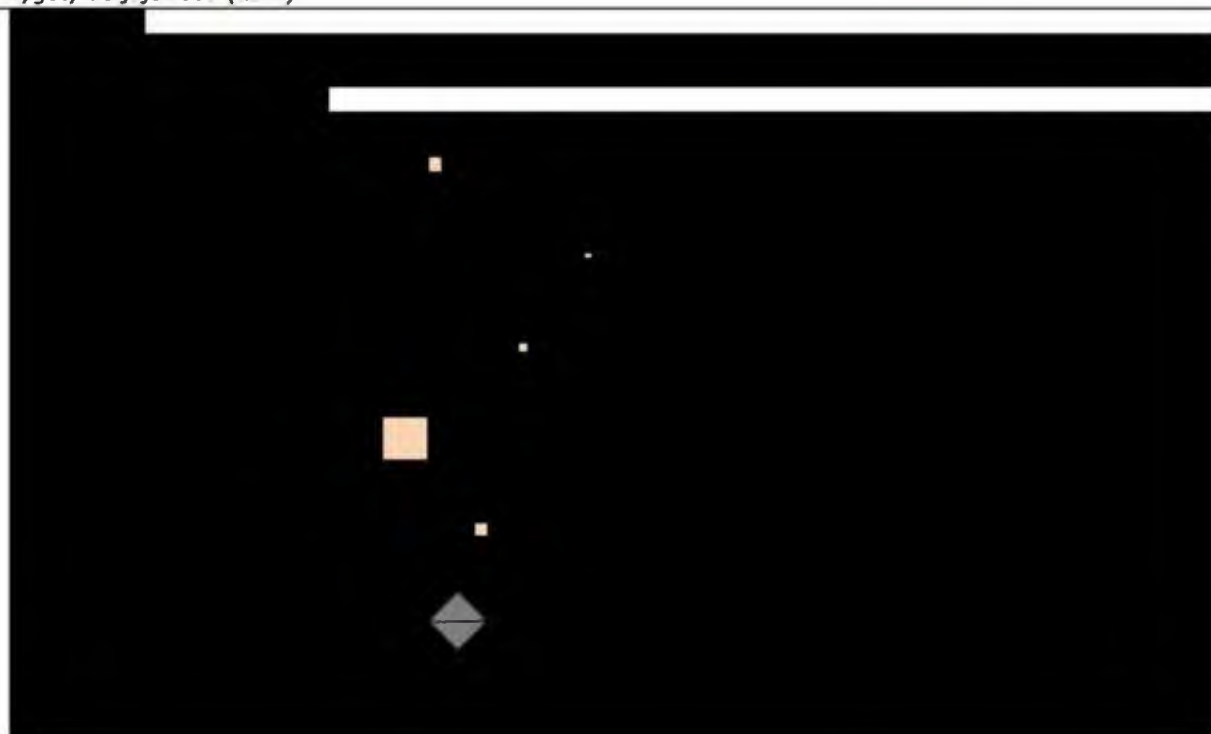
[Redacted text]

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczzonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest wysokooczyszczona urofolitropina (HP-uFSH) w postaci produktu leczniczego Fostimon® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [25] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Fostimon® (HP-uFSH) podawanego w:

- braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu;
- stymulacji wielopęcherzykowej w pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 15 listopada 2013 r.

8.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Fostimon® (HP-uFSH).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [25] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [35] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Fostimon®, raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, <http://www.ema.europa.eu>), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*, <http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych (URPL, <http://www.urpl.gov.pl/>) oraz aktualnego okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR). [REDACTED]

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest HP-uFSH w postaci produktu leczniczego Fostimon®. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji (opracowań wtórnych, badań klinicznych) przeszukano następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, rodzaj komparatora czy jednostkę chorobową.

8.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Fostimon®

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii HP-uFSH dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [15], dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Fostimon®.

Większość działań niepożądanych miało przebieg od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane zostały usystematyzowane według układów oraz częstości występowania: 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 ($< 1/10\ 000$) w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdego układu, działania niepożądane pogrupowane są według częstości występowania, od najczęstszych do najrzadziej występujących.

Tabela 21.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fostimon® (urofolitropina) w oparciu o ChPL [15]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania	
		Często	Niezbýt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadczynność tarczycy		X
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju		X
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	X	
	Letarg		X
	Zawroty głowy		X
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność		X
	Krwawienia z nosa		X
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia	X	
	Wzdęcia brzucha	X	
	Nudności		X
	Bóle brzucha		X
	Niestrawność		X
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień		X
	Świąd		X
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Zapalenie pęcherza moczowego		X
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zespół hiperstymulacji jajników	X	
	Prizerwrost piersi		X
	Ból piersi		X
	Uderzenia gorąca		X
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Ból	X	
	Zmęczenie		X
Badania	Przedłużony czas krwawienia		X

Reakcje w miejscu podania (ból, zaczerwienienie i krwiaki) obserwowano rzadko. W rzadkich przypadkach, zakrzep tętniczy z zatorami powiązany był z leczeniem z zastosowaniem menotropin/gonadotropin kosmówkowych.

Występowanie poronień w czasie leczenia gonadotropinami porównywalne jest z występowaniem poronień u kobiet z innymi zaburzeniami płodności. Zaobserwowano nieznacznie częstsze występowanie ciąży pozamacicznej i ciąży mnogiej.

W tabeli poniżej przedstawiono inne działania niepożądane, które mogą być powiązane ze stosowaniem gonadotropin. Szczególnie u pacjentek z nadwrażliwością na gonadotropiny mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne. U tych pacjentek pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Fostimon® powinno być dokonane przez lekarza w warunkach uniemożliwiających ewentualną resuscytację.

Tabela 22.

Inne działania niepożądane, które mogą być powiązane ze stosowaniem gonadotropin [15]

Inne działania niepożądane, które mogą być powiązane ze stosowaniem gonadotropin	
Ciąża mnoga	U pacjentek poddawanych procedurom ART, ryzyko ciąży mnogiej związane jest głównie z liczbą przemieszczonych zarodków. U pacjentek przechodzących leczenie w celu wywołania owulacji, występowanie ciąży mnogiej jest częstsze w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Większość ciąż mnogich to ciąża bliźniacze. W celu zminimalizowania ryzyka ciąży mnogiej, zalecany jest dokładny monitoring reakcji jajników na leczenie.
Niechciana hiperstymulacja jajników	Przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy przeprowadzać regularną ultrasonograficzną ocenę rozwoju pęcherzyków oraz oznaczać stężenia estradiolu. Abstrahując od rozwoju dużej liczby pęcherzyków, stężenie estradiolu może wzrosnąć w szybkim tempie. Diagnoza hiperstymulacji jajników może być potwierdzona przez badanie USG. Jeśli faktycznie diagnoza zostanie potwierdzona, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Fostimon®. W tym przypadku należy unikać zajścia w ciążę oraz nie należy podawać hCG, ponieważ może to spowodować oprócz wielokrotnej owulacji, zespół hiperstymulacji jajników (OHSS). Klinicznymi objawami OHSS są: bóle brzucha, nudności, biegunka oraz łagodne do umiarkowanego powiększenie jajników i torbiele jajników. W rzadkich przypadkach ciężki OHSS może zagrażać życiu. Stan ten charakteryzuje się: dużymi torbielami jajników (bliskimi pęknięciami), wodobrzuszem, częstym wysiękiem opłucnowym i przybraniem na wadze. W rzadkich przypadkach, może wystąpić żylny lub tętniczy zakrzep z zatorami.
Poronienie	Częstość występowania poronień samoistnych jest wyższa u pacjentek leczonych FSH niż u całości populacji, ale porównywalna z częstością występowania poronień u kobiet z innymi zaburzeniami płodności.
Ciąża pozamaciczna	Ponieważ u bezpłodnych kobiet poddawanych sztuczemu zapłodnieniu, a szczególnie IVF, często występują nieprawidłowości jajowodów, częstość występowania ciąży pozamacicznej wzrasta. Dlatego bardzo ważne jest wczesne ultrasonograficzne potwierdzenie, że ciąża jest umiejscowiona prawidłowo – wewnątrzmacicznie.
Nowotwory układu rozrodczego	Istnieją doniesienia o nowotworach jajników oraz układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet, które stosowały wiele razy leczenie przeciw bezpłodności. Nie jest jeszcze dowiedzione, że leczenie z zastosowaniem gonadotropin zwiększa ryzyko tych nowotworów u bezpłodnych kobiet.
Wrodzone wady rozwojowe	Występowanie wrodzonych wad rozwojowych może być nieznacznie częstsze po ART niż po naturalnym zapłodnieniu. Jest to prawdopodobnie spowodowane różnicami w cechach charakterystycznych dla obojwojga rodziców (np. wiek matki, cechy spermy) i ciąży mnoga.
Przypadku zakrzepów z zatorami	U kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zakrzepów z zatorami, jak: wywiad rodzinny, znaczna otyłość (WMC >30 kg/m ²) lub skłonność do zakrzepicy, może występować zwiększone ryzyko żylnego lub tętniczego zakrzepu z zatorami podczas leczenia z zastosowaniem gonadotropin. U tych kobiet należy porównać korzyści i ryzyko podawania gonadotropin.
Choroby zakaźne	W związku z podawaniem produktów leczniczych przygotowanych z moczu ludzkiego, nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przekazania czynników zakaźnych. Ryzyko takie dotyczy również nieznanymi wirusów i patogenów. Ryzyko takie jest ograniczone dzięki zastosowaniu procesu oczyszczania, który powoduje usuwanie wirusów. Badania kliniczne nad folitropiną potwierdzają brak przekazywania wirusów w czasie podawania gonadotropin uzyskanych z moczu ludzkiego.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [35] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Na podstawie informacji przedstawionych w ChPL Fostimon® wynika, że nie przeprowadzono badań interakcji produktu leczniczego Fostimon® z innymi lekami u ludzi. Chociaż nie ma

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

klinicznego doświadczenia, należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie produktu Fostimon® i cytrynianu kłomifenu, może zwiększać liczbę powstających pęcherzyków.

[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 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]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczzonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

9. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

[Redacted text block containing the summary of the systematic review results]

		Wynik HP-uFSH vs. rFSH beta	Komentarz
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

10. WNIOSKI

[REDAKTOWANE]

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej wysokooczyszczzonej urofolitropiny (HP-uFSH) w postaci produktu leczniczego Fostimon® względem wybranego komparatora:

[REDAKTOWANE]

Oceniana interwencja, HP-uFSH (produktu leczniczego Fostimon®) to w wysokim stopniu oczyszczony ludzki hormon folikulotropowy (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*), uzyskany z ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny (hMG, ang. *human menopausal gonadotropin*). Wykazuje aktywność folikulostymuliny, nie ma natomiast aktywności lutropiny - hormon luteinizujący (LH, ang. *luteinizing hormone*). W organizmie kobiet FSH kontroluje rozwój, dojrzewanie pęcherzyka jajowego (Graafa) i wydzielanie estrogenów. Produkt leczniczy Fostimon® należy podawać domięśniowo lub podskórną. W przypadku braku owulacji u kobiet (w tym PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu produkt leczniczy Fostimon® może być podawany raz na dobę, a zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 75 do 150 j.m. FSH na dobę i jest zwiększana w razie konieczności o 37,5 j.m. (do 75 j.m.) w odstępach od 7 do 14 dni w celu osiągnięcia odpowiedniej, ale nie za dużej dawki. Maksymalna dawka dobową FSH zazwyczaj w tym wskazaniu nie przekracza 225 j.m. W stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu, zazwyczaj dawka początkowa interwencji mieści się w zakresie 150 do 225 j.m. na dobę podawana jest przez siedem dni, a maksymalnie stosowana dawka nie powinna przekraczać 450 j.m. Warto również mieć na uwadze, że istnieje duża różnorodność reakcji jajników na zewnątrzpochodne gonadotropiny, dlatego niemożliwe jest ustalenie ogólnego schematu dawkowania. Dawkowanie powinno być zatem ustalone indywidualnie w zależności od reakcji jajników.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski firma *IBSA Poland Sp. z o.o.* uzyskała w dniu 30 kwietnia 2004 roku. Na chwilę obecną (stan na: listopad 2013) nie zidentyfikowano informacji w zakresie rejestracji produktu leczniczego Fostimon® na terenie całej Unii Europejskiej czy Stanów Zjednoczonych.

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Brak owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu

[Redacted text block]

Stymulacja owulacji u pacjentek poddanych wspomaganiu rozrodu

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

Zwiększenie dostępności m.in. do HP-uFSH w postaci produktu leczniczego Fostimon® poprawi zatem znacząco możliwość właściwego dostosowania leczenia braku owulacji oraz stymulacji wielopęcherzykowej stosowanej w ART przy uwzględnieniu indywidualnych potrzeb i reakcji na leczenie każdej pacjentki.

Podsumowując, HP-uFSH w postaci produktu leczniczego Fostimon® jest preparatem wysokiej jakości o udowodnionej efektywności klinicznej w przedmiotowych wskazaniach (brak owulacji

u kobiet, w tym z PCOS, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu; stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych ART) oraz korzystnym wskaźniku skuteczności do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych.

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że HP-uFSH w postaci produktu leczniczego Fostimon® jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fostimon® do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: bóle głowy, zaparcia, wzdęcia brzucha, zespół hiperstymulacji jajników oraz ból. Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) raportowane są również: nadczynność tarczycy, zaburzenia nastroju, letarg, zawroty głowy, duszność, krwawienia z nosa, nudności, ból brzucha, niestrawność, rumień, świąd, zapalenie pęcherza moczowego, przerost piersi, ból piersi, uderzenia gorąca czy zmęczenie.

Ponadto, jak podkreślono w ChPL reakcje w miejscu podania (ból, zaczerwienienie i krwiaki) obserwowano rzadko. W rzadkich przypadkach, zakrzep tętniczy z zatorami powiązany był z leczeniem z zastosowaniem menotropin/ gonadotropin kosmówkowych. Co istotne, występowanie poronień w czasie leczenia gonadotropinami (w tym ocenianą interwencją) porównywalne jest z występowaniem poronień u kobiet z innymi zaburzeniami płodności. Zaobserwowano nieznacznie częstsze występowanie ciąży pozamaciczej i ciąży mnogiej.

Podsumowując, leczenie pacjentek nieplodnych w związku z brakiem u nich owulacji (w tym kobiety z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu lub pacjentek poddanych stymulacji wielopęcherzykowej poddanych wspomaganiu rozrodu produktem leczniczym

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

Fostimon® można uznać za bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

11. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [27].

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [27] analizowane populacje docelowe stanowią:

- kobiety (w tym z PCOS), u których nie występuje owulacja pomimo wcześniejszego leczenia cytrynianem kłomifenu (wskazanie 1);
- kobiety, które poddano stymulacji wielopęcherzykowej w związku z przeprowadzeniem u nich wspomagania rozrodu jak np. IVF, GIFT, ZIFT (wskazanie 2).

Wybrane populacje są zgodne z populacjami analizowanymi w niniejszym przeglądzie oraz określone w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Fostimon® [15].

W niniejszym przeglądzie uwzględniono wszystkie zidentyfikowane randomizowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W tabeli poniżej zestawiono zidentyfikowane ograniczenia analizy efektywności klinicznej oraz poszczególnych włączonych badań klinicznych w zależności od analizowanego wskazania klinicznego.



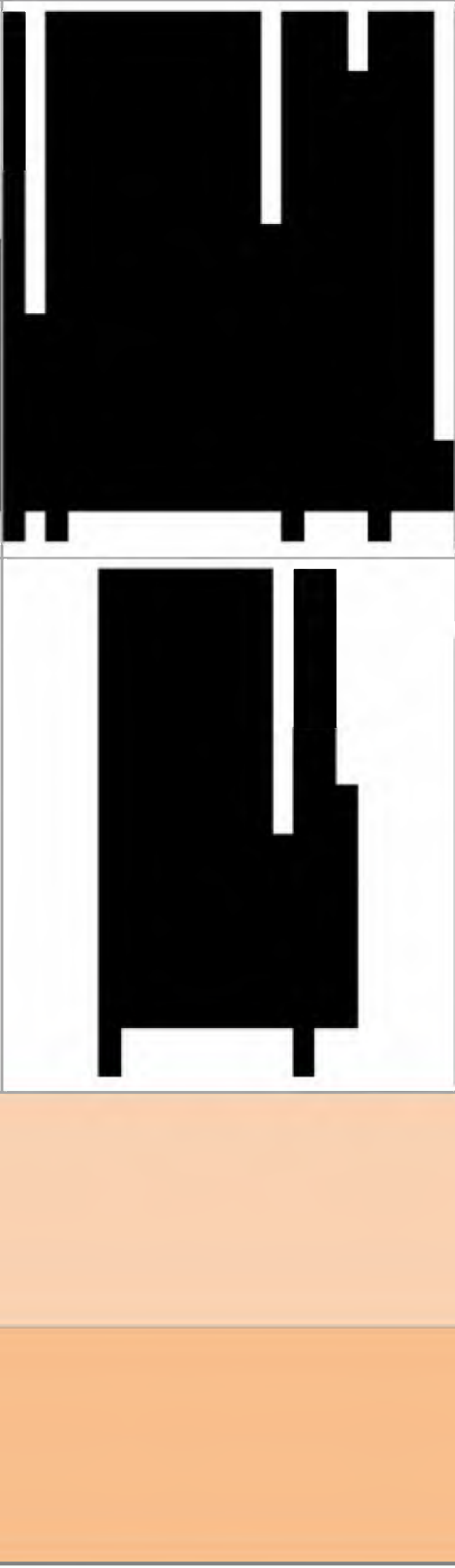
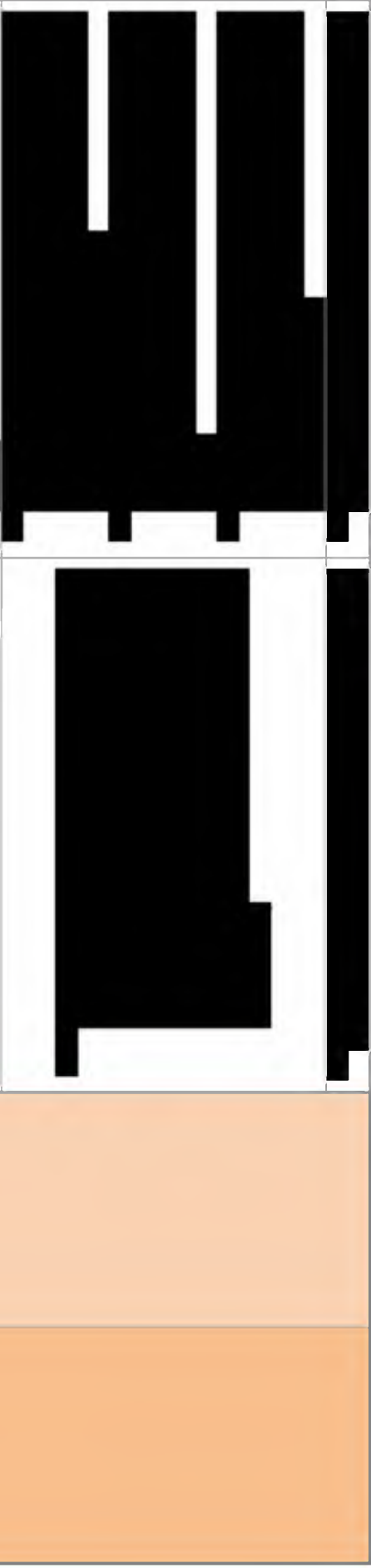
Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczczonej urofotropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłmifenu oraz stymulacji wielopęcherzkowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłbimifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczczonej urofotropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłmifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

			
--	--	--	---

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłmifenu oraz stymulacji wielopęcherzkowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczczonej urofotropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłmifenu oraz stymulacji wielopęcherzkowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłbmfenu oraz stymulacji wielopęcherzkowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczystzonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłbmfenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

[Redacted]

[Redacted]

12. DYSKUSJA

12.1. Wyszukiwanie

[Redacted text block containing the main body of the discussion section, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

12.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza klinicznej polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [25]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [35].

Substancją czynną ocenianej interwencji, produkt leczniczy Fostimon® jest w wysokim stopniu oczyszczony ludzki hormon folikulotropowy (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*), uzyskany z ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny (hMG, ang. *human menopausal gonadotropin*). Wykazuje aktywność folikulostymuliny, nie ma natomiast aktywności lutropiny - hormon luteinizujący (LH, ang. *luteinizing hormone*). W organizmie kobiet FSH kontroluje rozwój, dojrzewanie pęcherzyka jajowego (Graafa) i wydzielanie estrogenów. Produkt leczniczy Fostimon® należy podawać

domięśniowo lub podskórnie w dawce początkowej wynoszącej zazwyczaj 150 – 225 j.m./dobę, a następnie dawkę należy dostosować indywidualnie. Co istotne z uwagi na dużą różnorodność reakcji jajników na zewnątrzpochodne gonadotropiny, niemożliwe jest ustalenie ogólnego schematu dawkowania i czasu trwania leczenia, dlatego też powinny ono być ustalone indywidualnie w zależności od reakcji jajników. Wskazaniami do zastosowania HP-uFSH w postaci produktu leczniczego Fostimon® są:

- brak owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu;
- stymulacja wielopęcherzykowa u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (np. IVF, GIFT, ZIFT) [15].

Zatem, w celu udowodnienia efektywności klinicznej HP-uFSH w postaci produktu leczniczego Fostimon® powinna być porównywana ze schematami leczenia stosowanymi w ww. wskazaniach oraz zgodnymi z wytycznymi AOTM.

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

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

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

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.5. Dyskusja z przeglądami

Wyniki wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych, raportów HTA) wraz z ich szczegółowym omówieniem przedstawiono w rozdziale 5.

[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]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomagananiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane

№	Opis badania	Źródło
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]

№	Opis badania	Źródło
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]

№	Opis badania	Źródło
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla wysokooczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

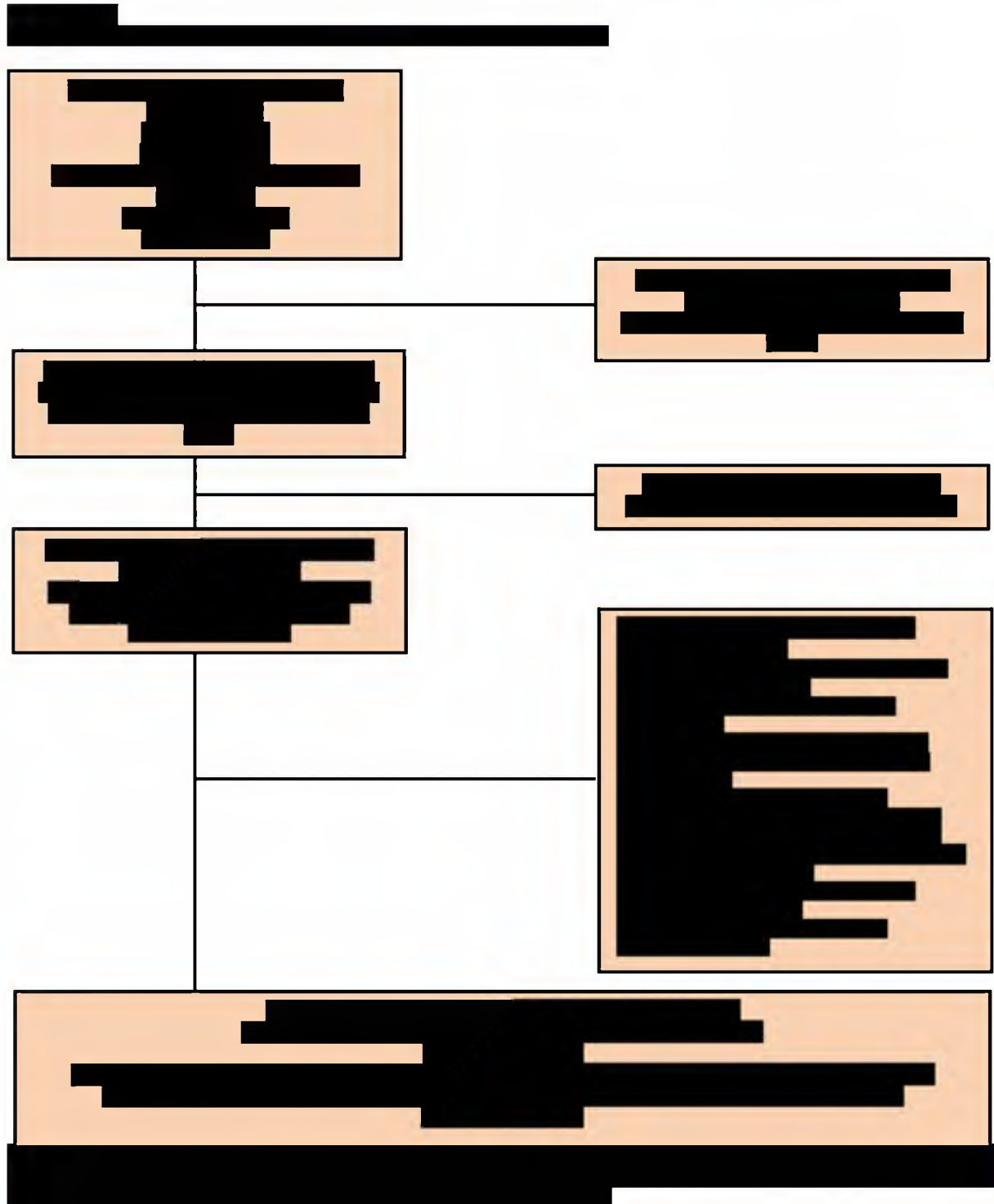
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

13.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych

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

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

13.3. Diagram wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA)



13.4. Charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia z badań klinicznych, charakterystyki wyjściowe pacjentek włączonych do badań klinicznych oraz charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach klinicznych oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

[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]

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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



Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodo (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodowi (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodowi (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodowi (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet *do jajowodu* (GIFT) i transfer zygoty *do jajowodu* (ZIFT)

Grupa 1 (n=3)	Grupa 2 (n=3)	Grupa 3 (n=3)	Grupa 4 (n=3)	Grupa 5 (n=3)	Grupa 6 (n=3)	Grupa 7 (n=3)	Grupa 8 (n=3)	Grupa 9 (n=3)	Grupa 10 (n=3)	Grupa 11 (n=3)	Grupa 12 (n=3)	Grupa 13 (n=3)	Grupa 14 (n=3)	Grupa 15 (n=3)	Grupa 16 (n=3)	Grupa 17 (n=3)	Grupa 18 (n=3)	Grupa 19 (n=3)	Grupa 20 (n=3)	Grupa 21 (n=3)	Grupa 22 (n=3)	Grupa 23 (n=3)	Grupa 24 (n=3)	Grupa 25 (n=3)	Grupa 26 (n=3)		
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█



Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofoliotropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodcu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana	Instytut Arcana
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon[®]) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon[®]) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedzialzły na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pałeczek poddawanych wspomaganu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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



Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodo (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

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

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

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

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

		•	
		•	
-		•	-
		•	

[Redacted text block]



Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

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

13.5. Opis arkusza Jadad

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

Analiza efektywności klinicznej dla urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

13.6. Formularz ekstrakcji danych

13.6.1. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (Inicjaty): Data:

Badanie: Wynik oceny w skali Jadadi: Podtyp AOTM:

Populacja				Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna		Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedzialny na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) / transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

13.6.2. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (2/2)

<p>Uwagi dotyczące badania:</p> <p><u>Typ badania:</u></p> <p><u>Maskowanie:</u></p> <p><u>Sposób randomizacji:</u></p> <p><u>Analiza „intention-to-treat”:</u></p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p><u>Kontekst:</u></p> <p><u>Informacja o sponsorze:</u></p>	
<p>Publikacje:</p>	

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

13.6.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Analiza efektywności klinicznej dla urofotropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

13.6.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

13.6.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie		Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)	

Analiza efektywności klinicznej dla urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłobifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

13.6.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

[Redacted text block]

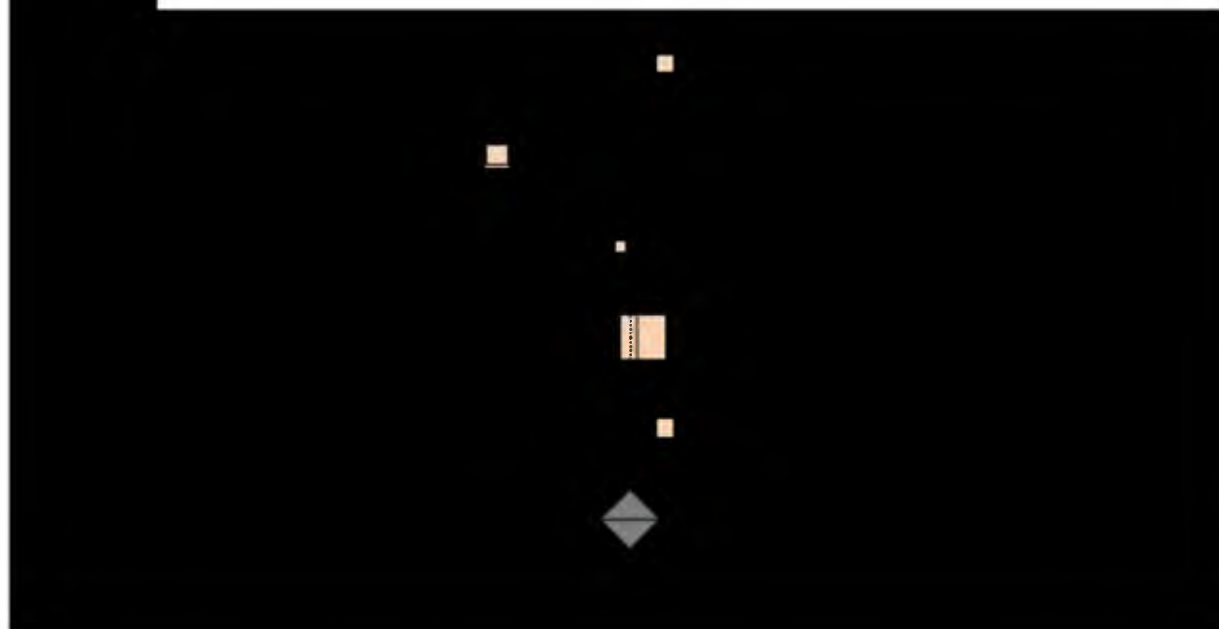
[Redacted text block]

[Redacted text block]

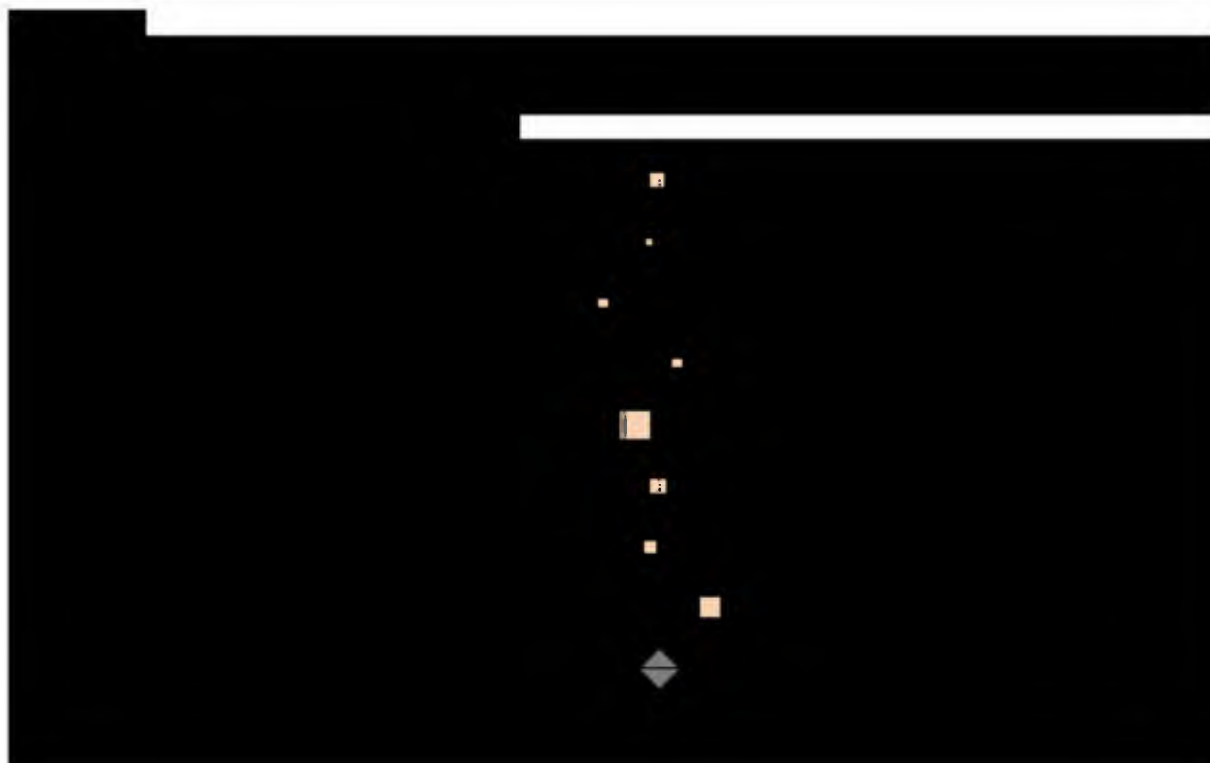
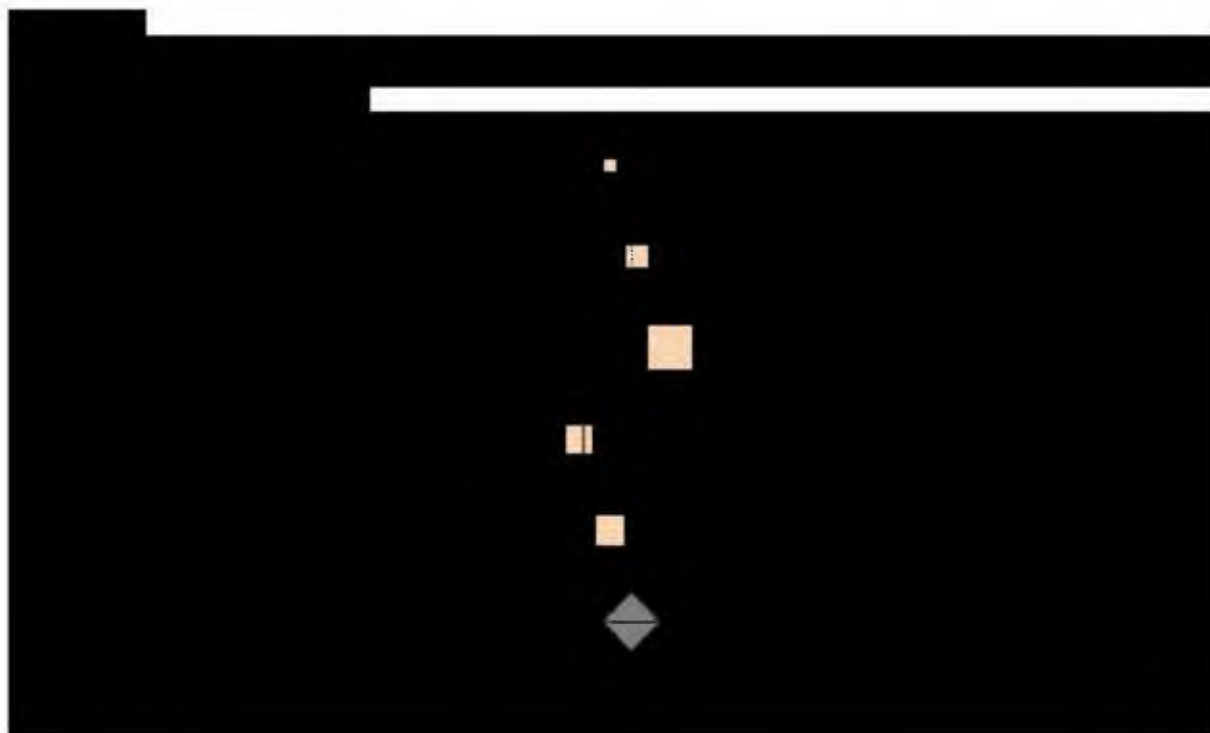
[Redacted text block]

[Redacted text block]

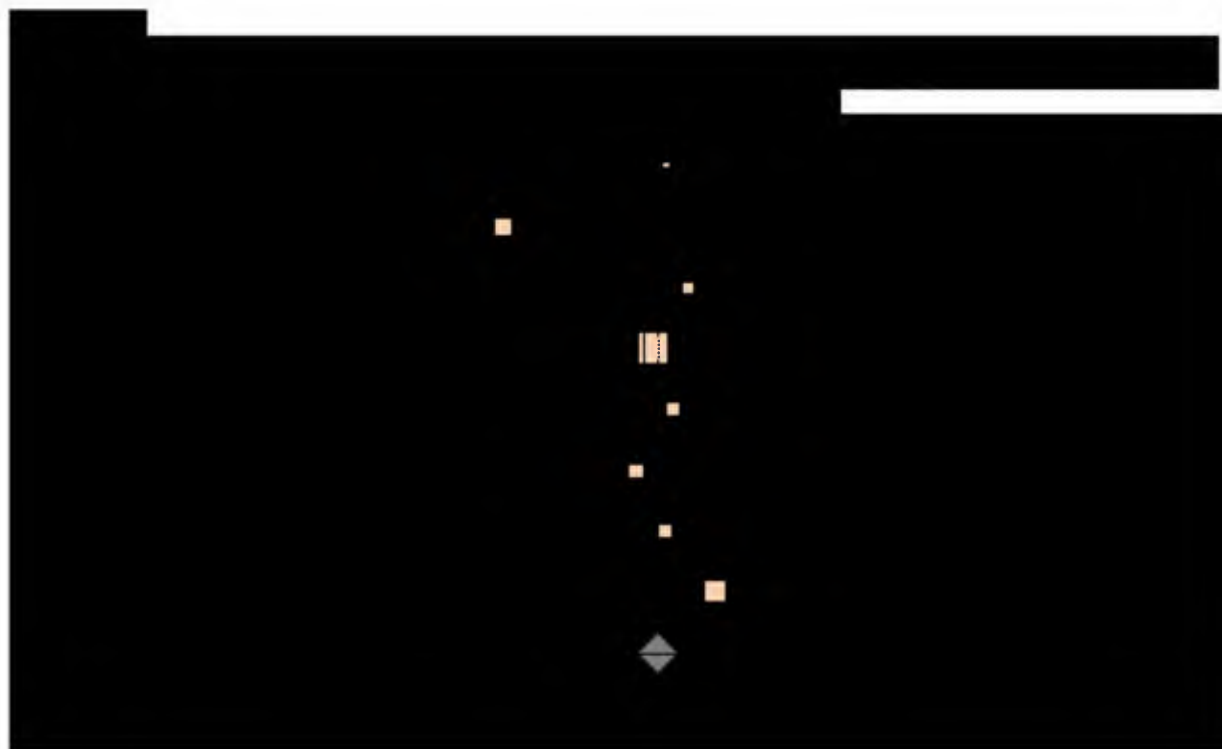
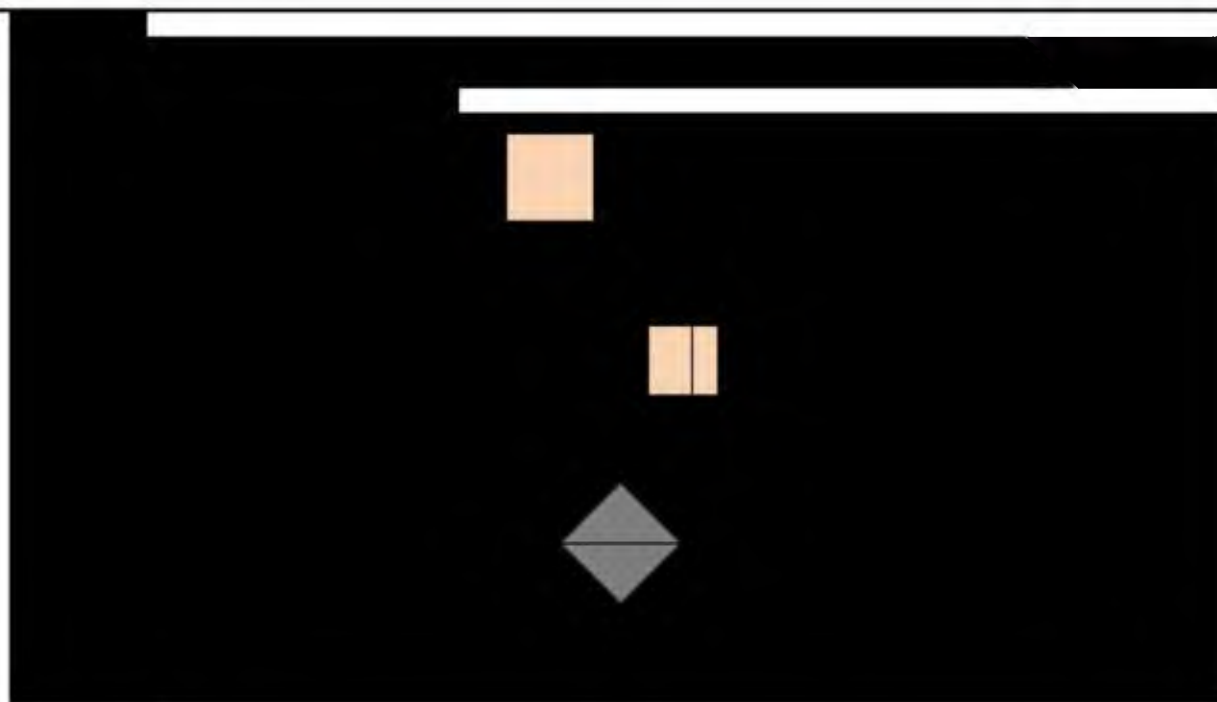
[Redacted text block]



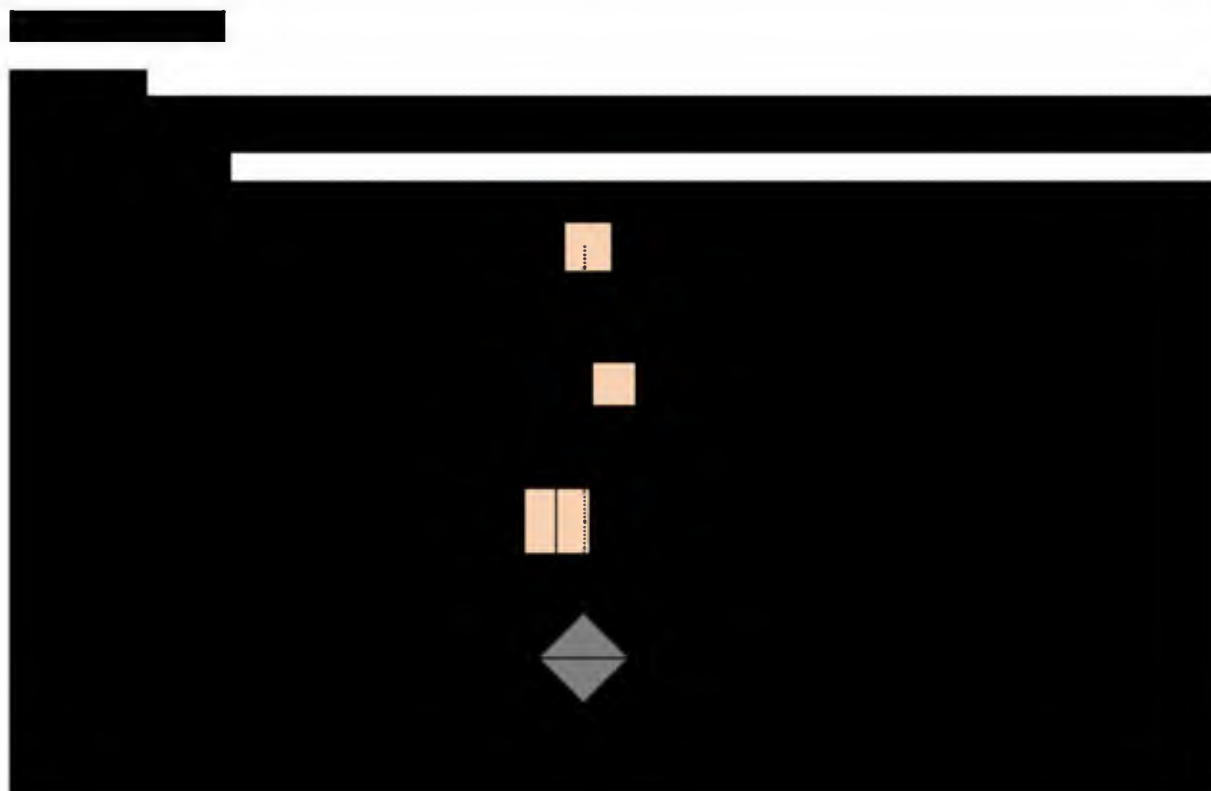
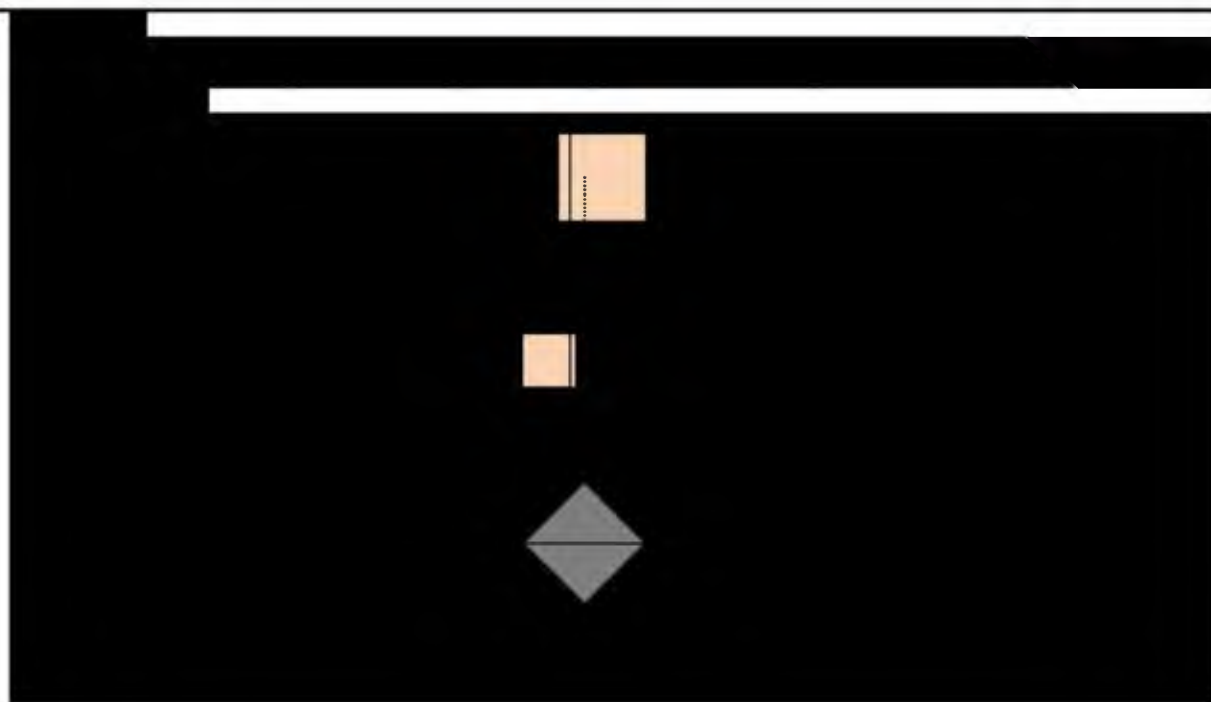
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczzonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



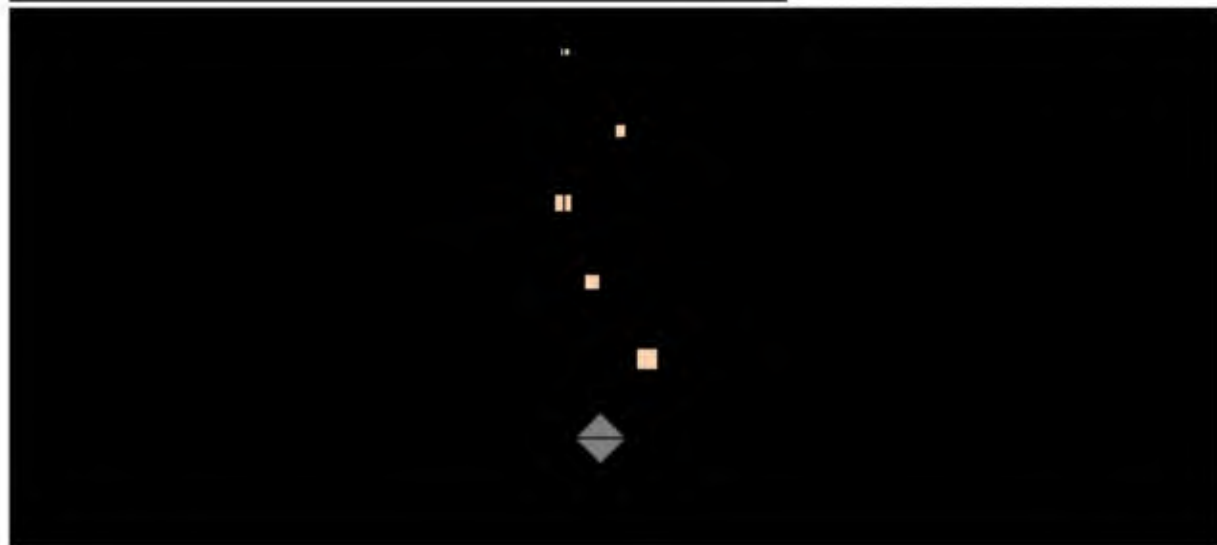
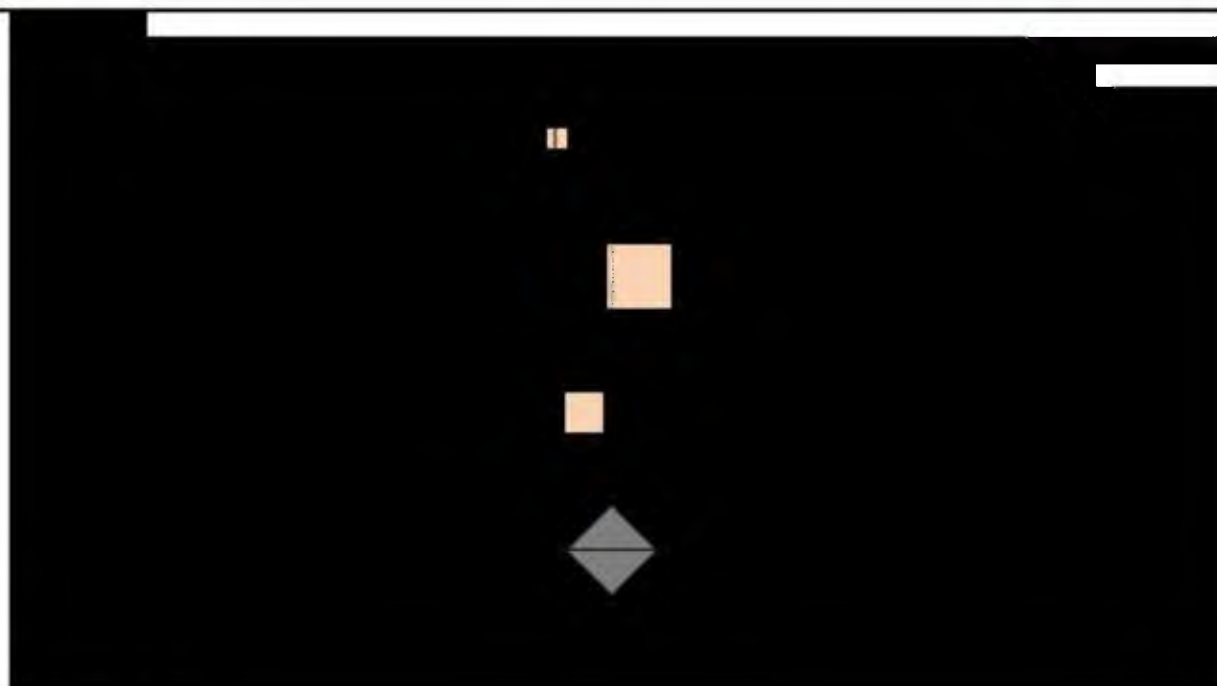
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



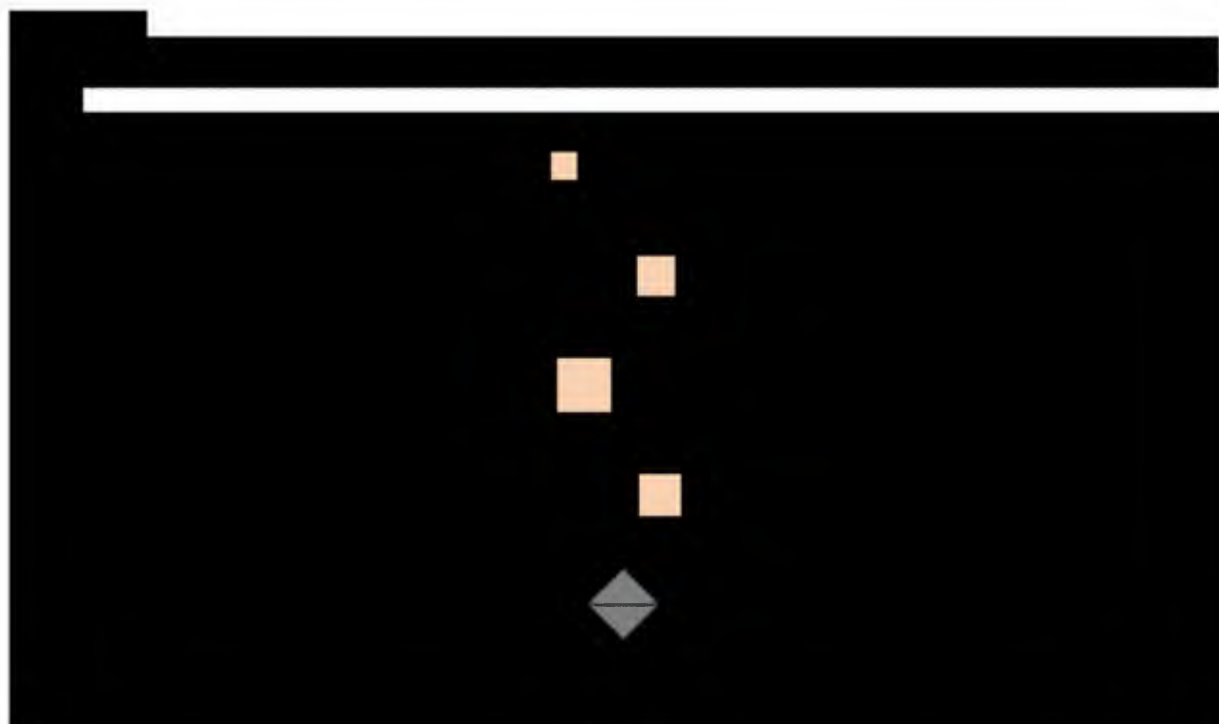
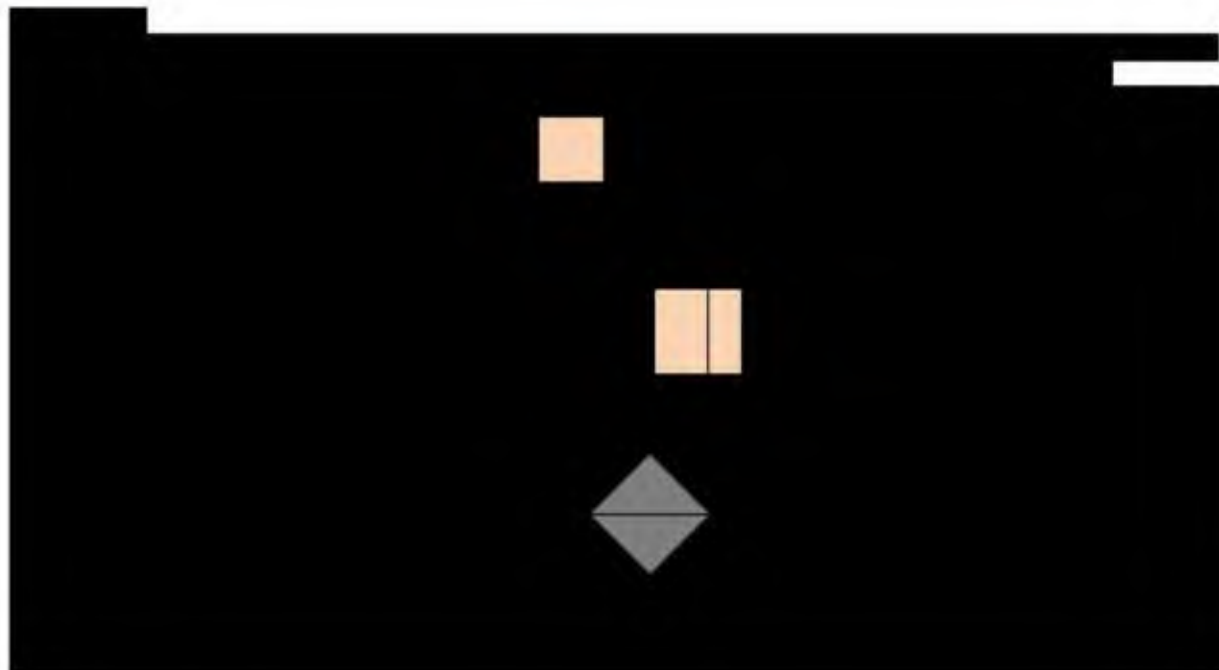
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



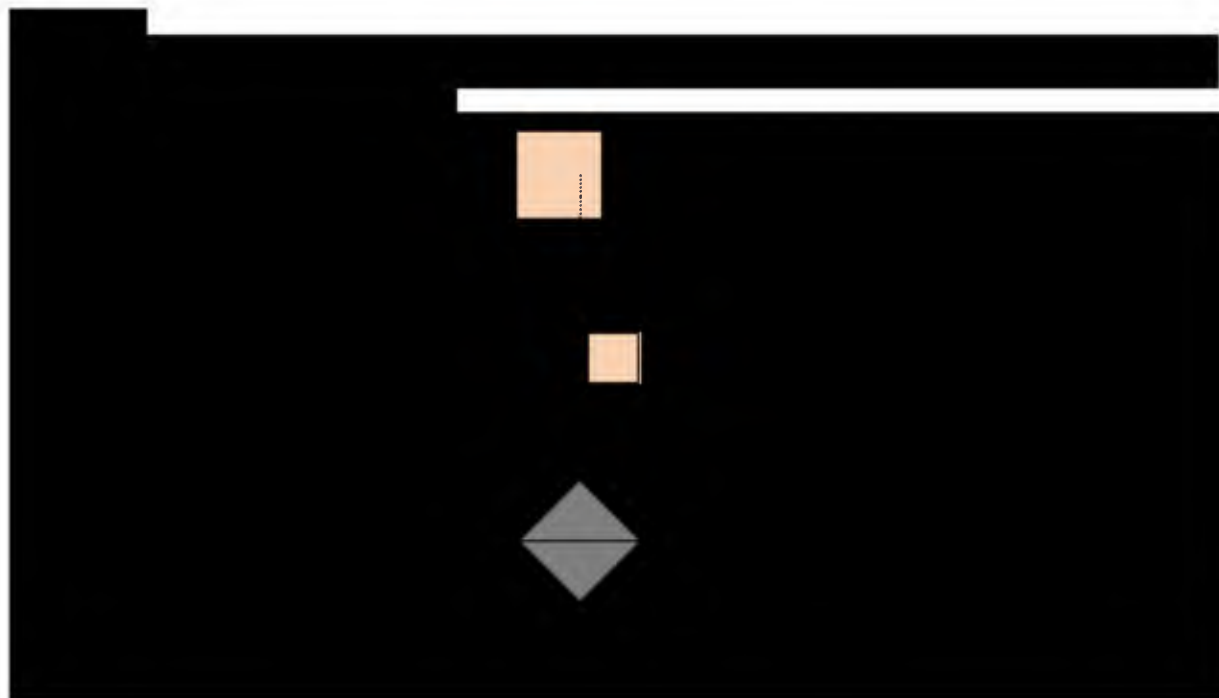
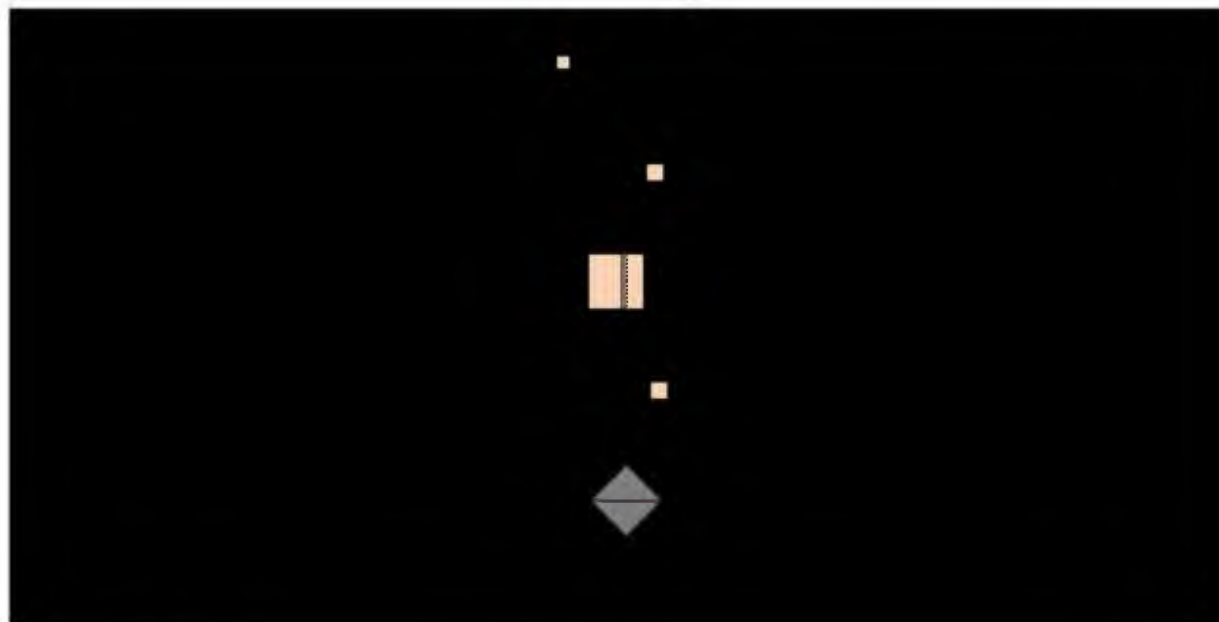
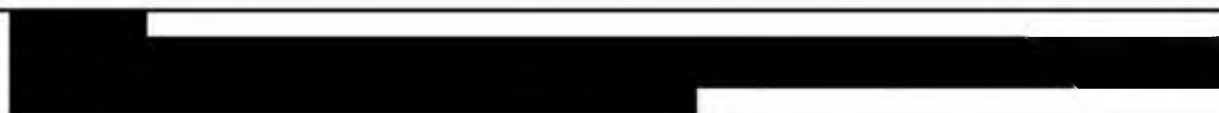
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



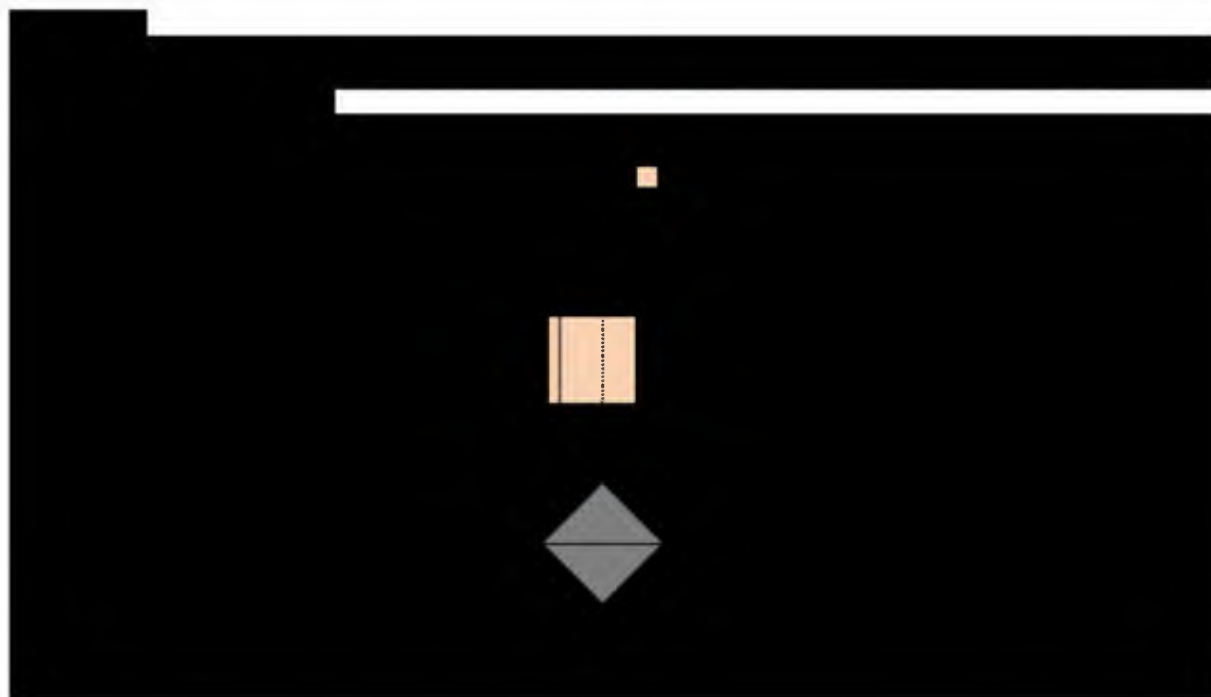
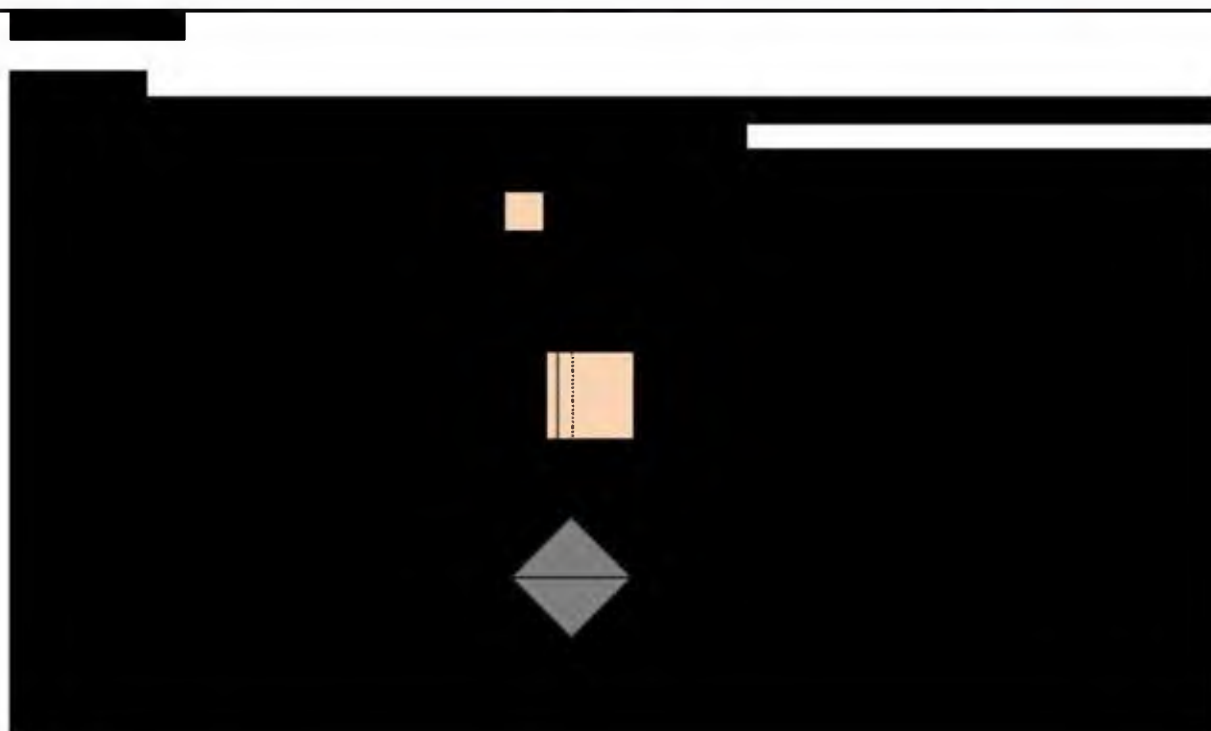
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



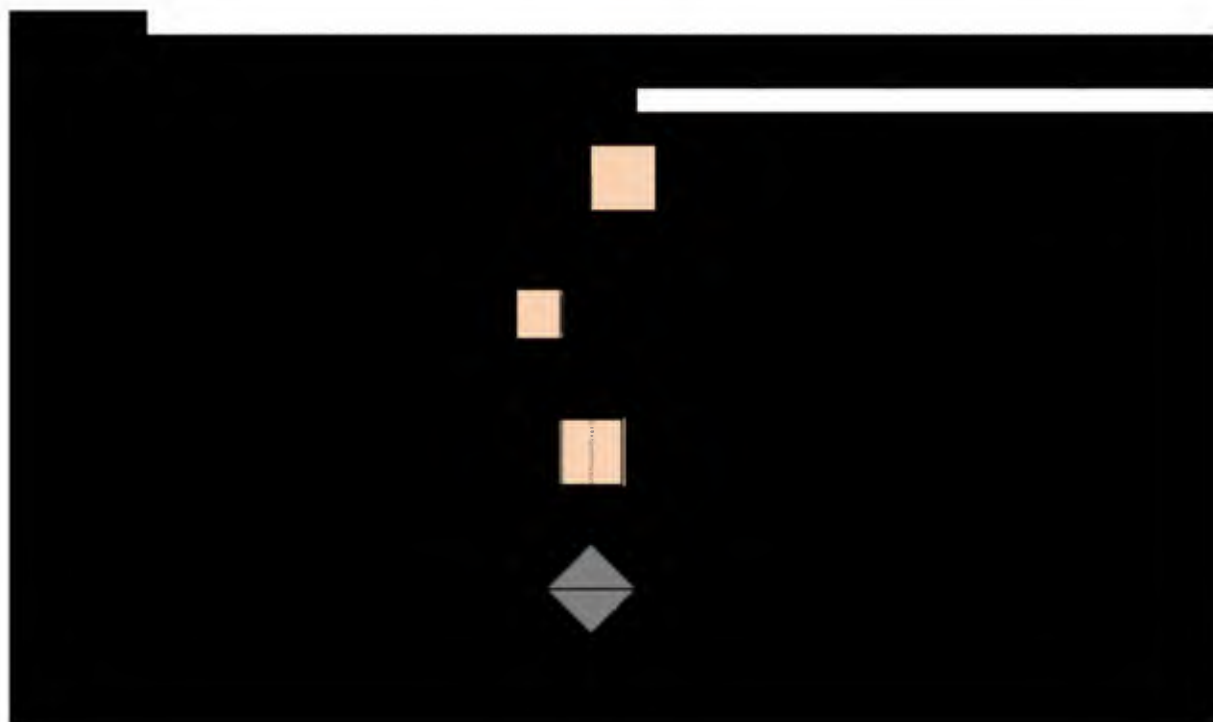
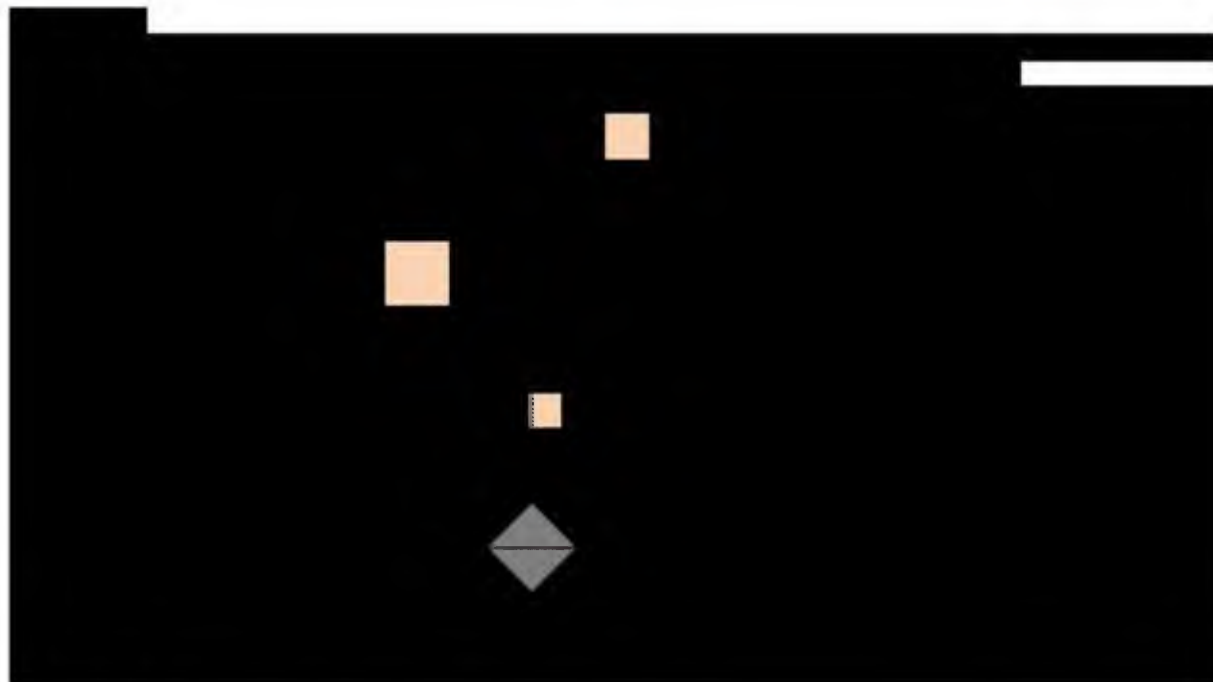
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



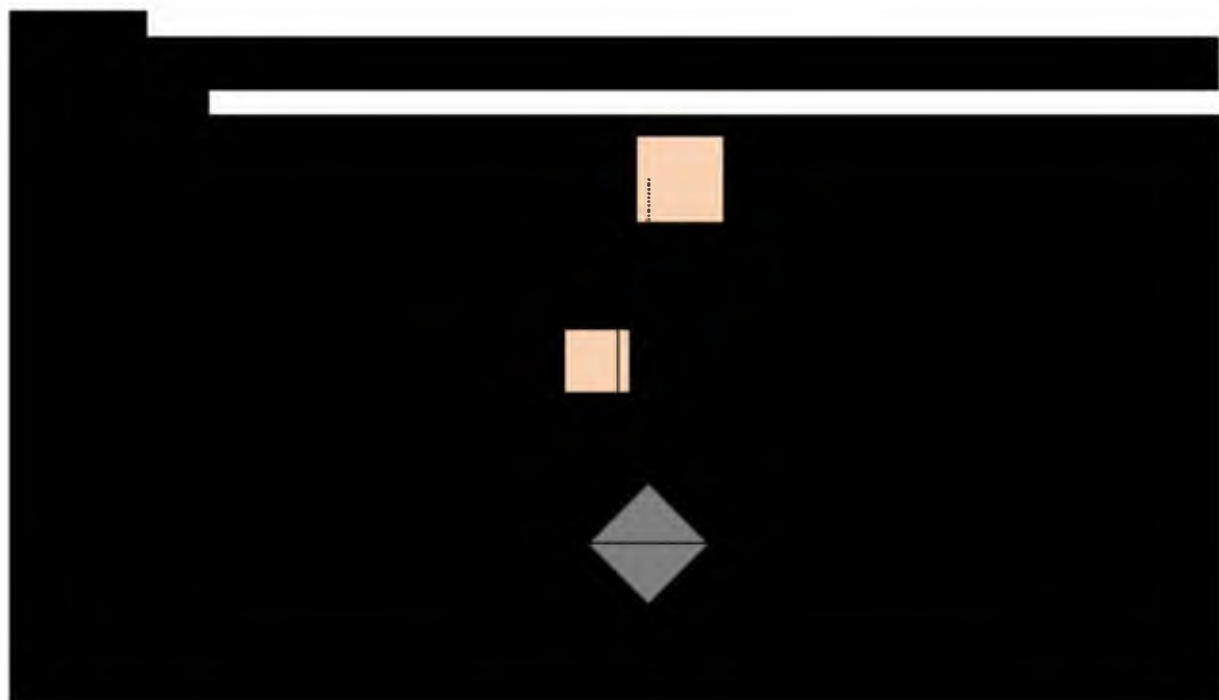
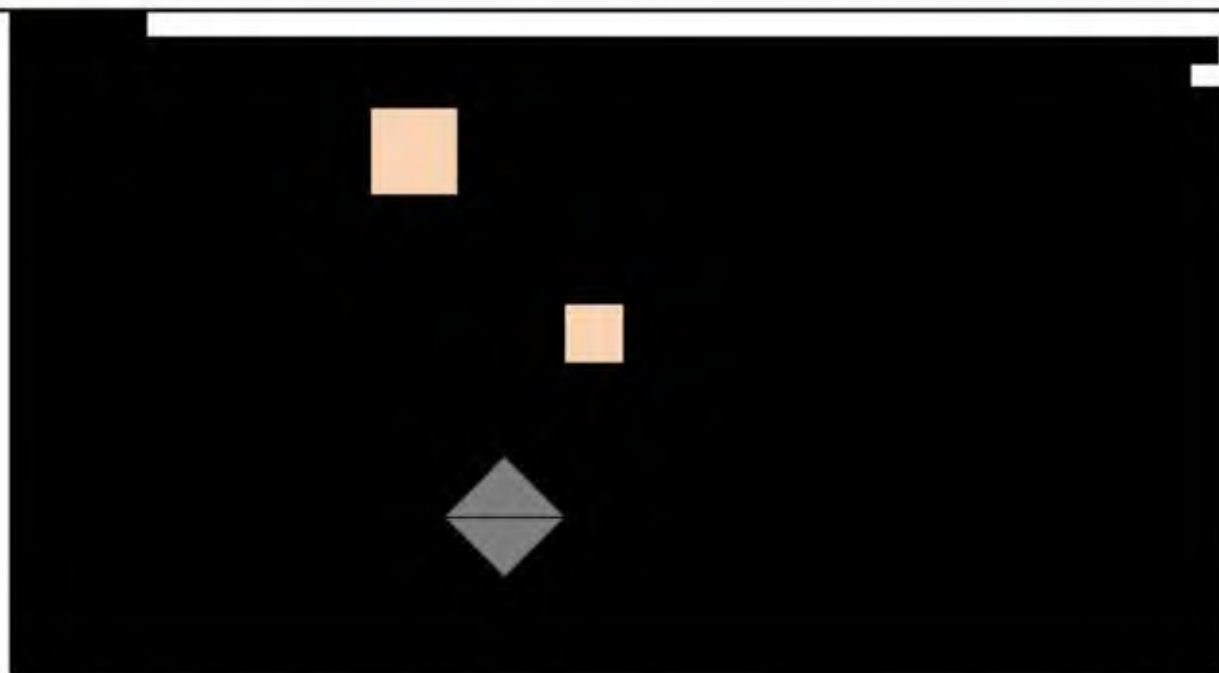
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofollitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



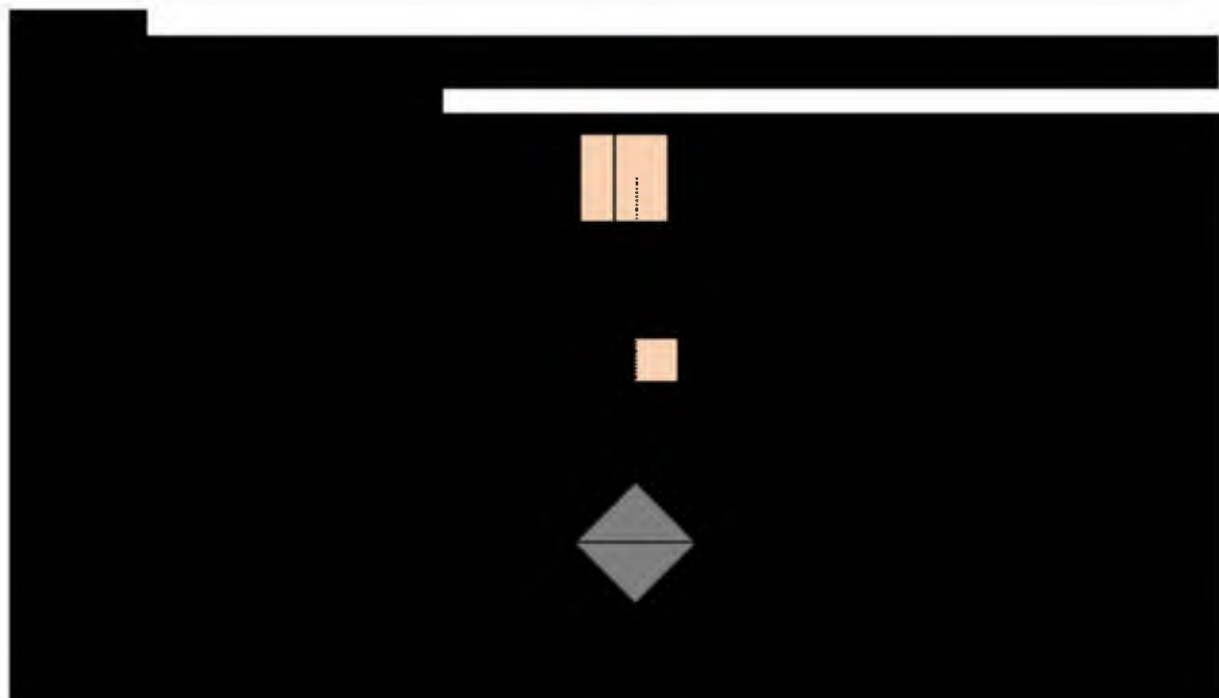
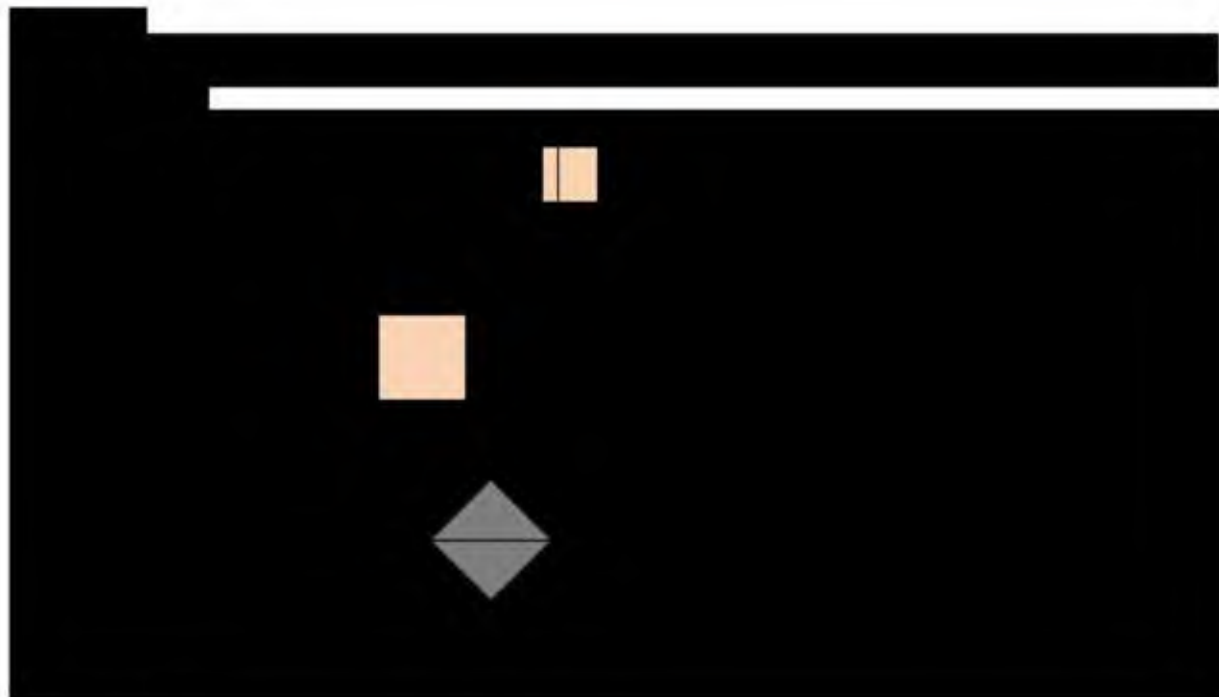
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



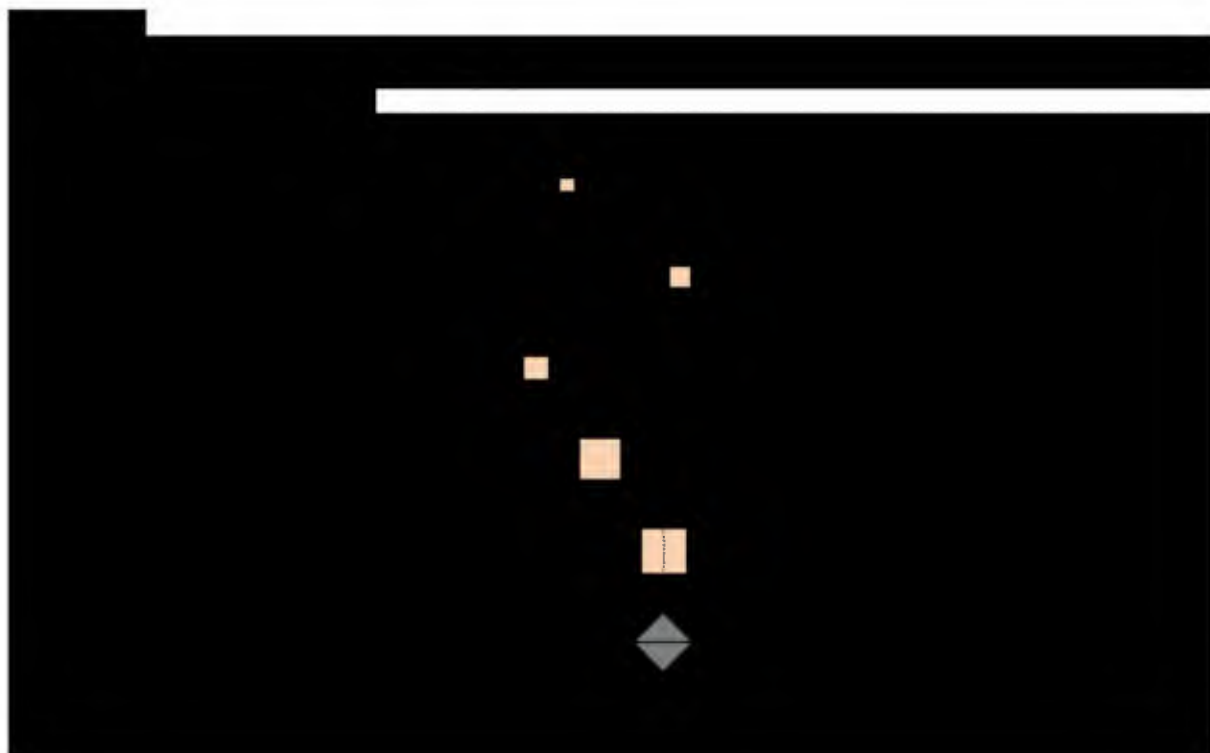
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



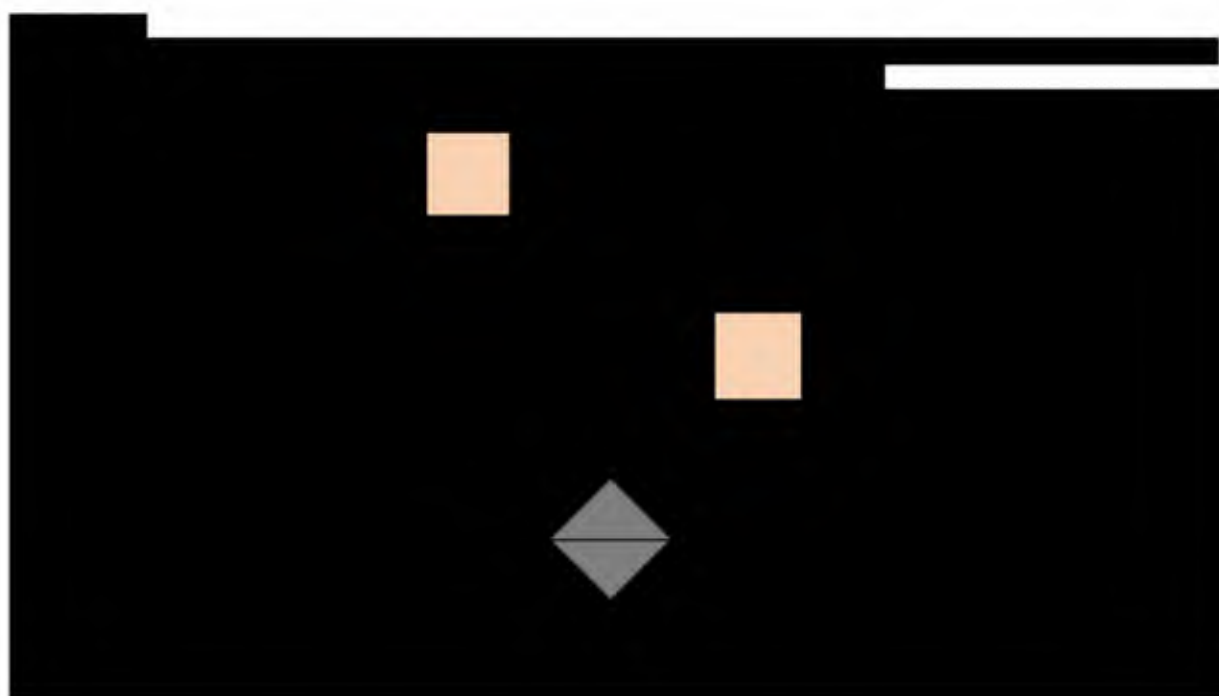
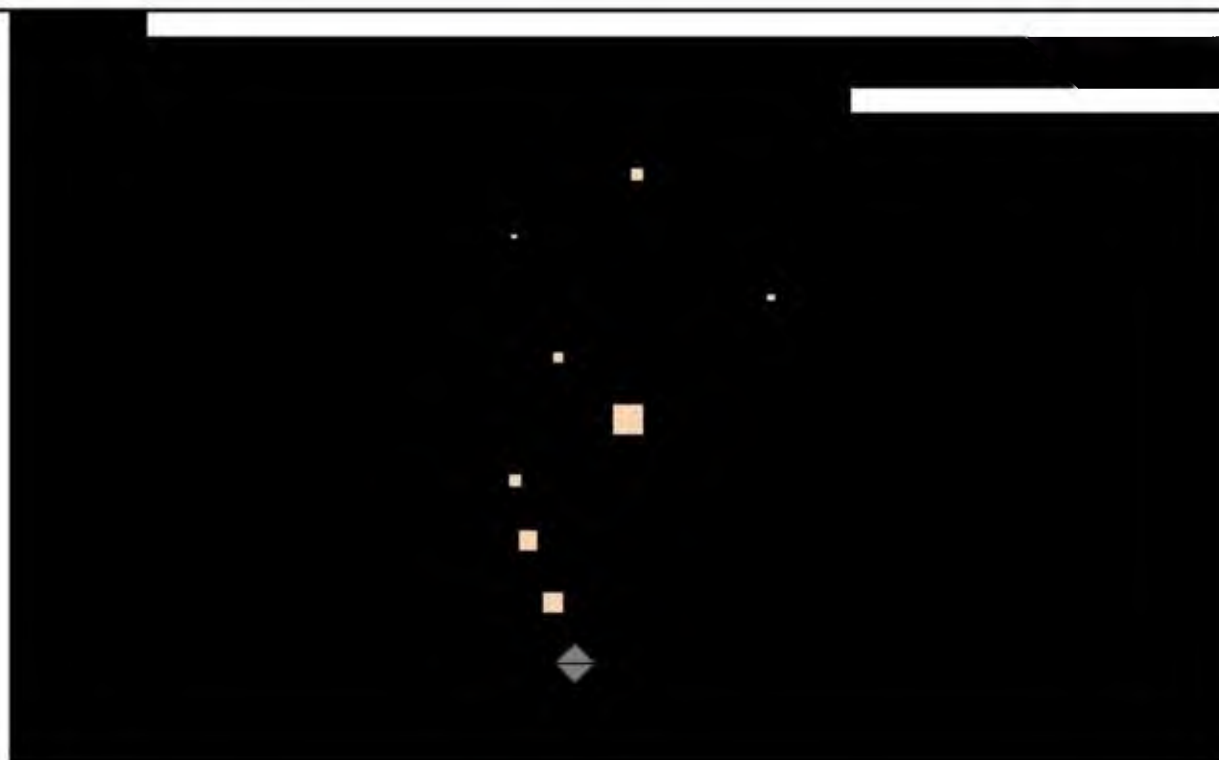
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kломifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



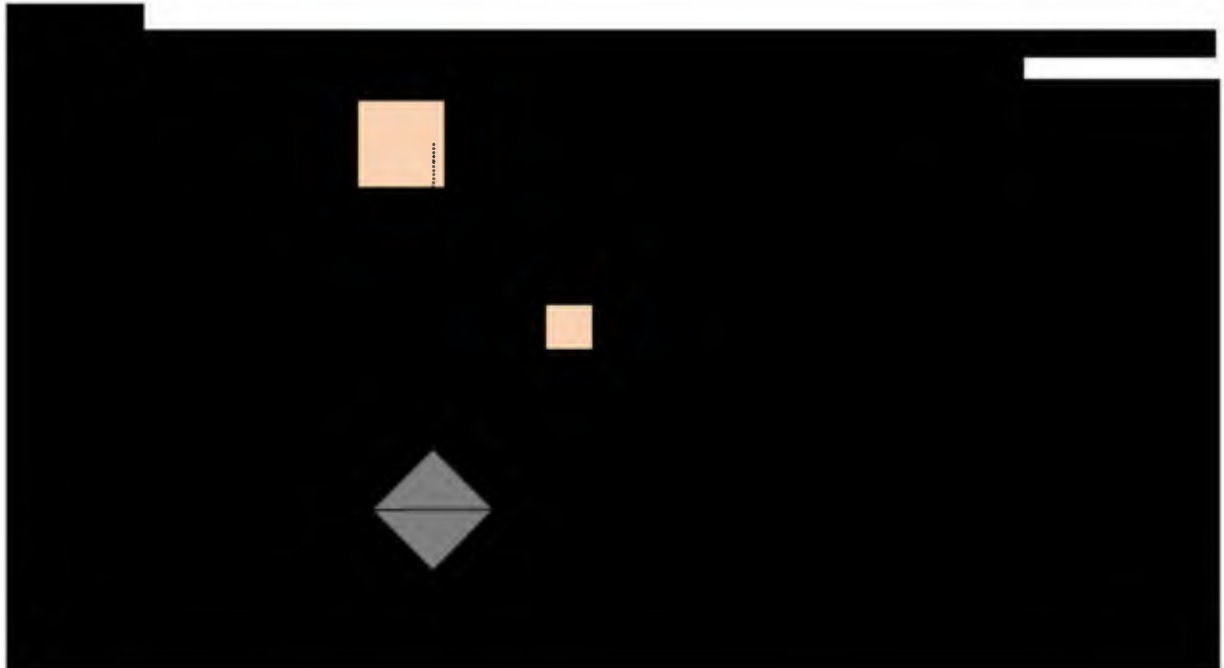
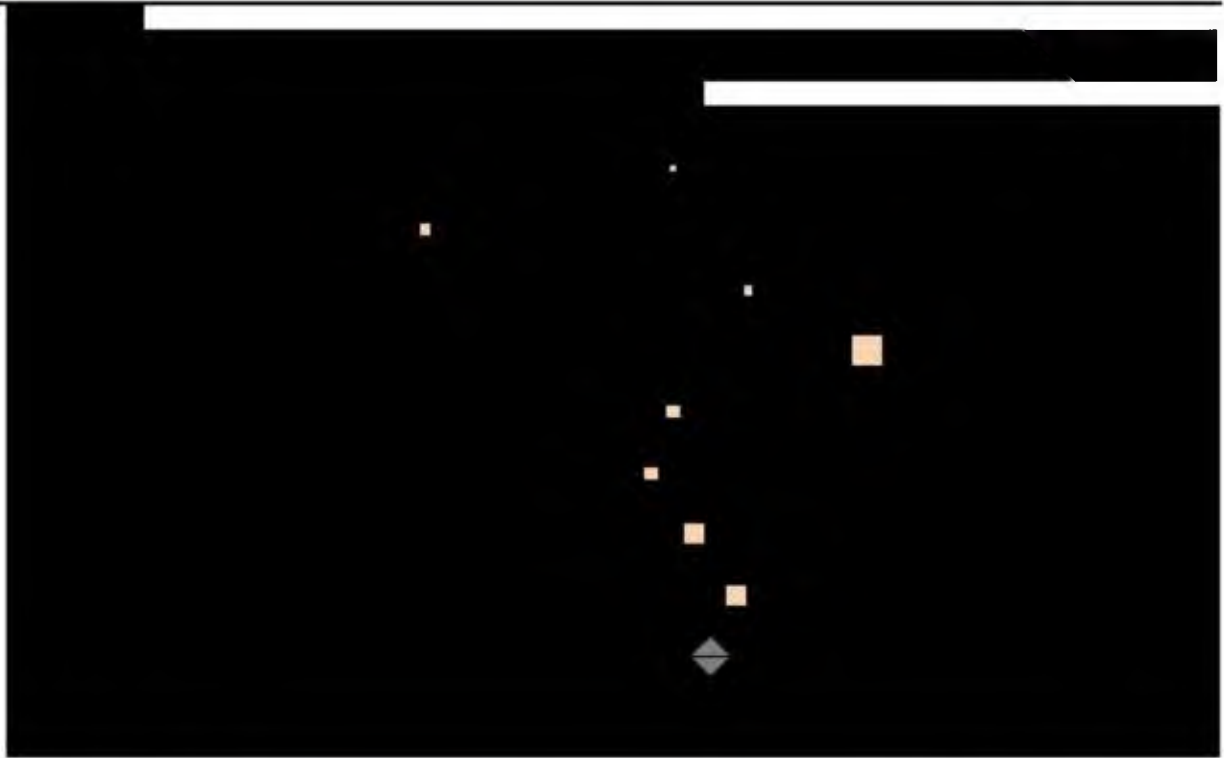
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

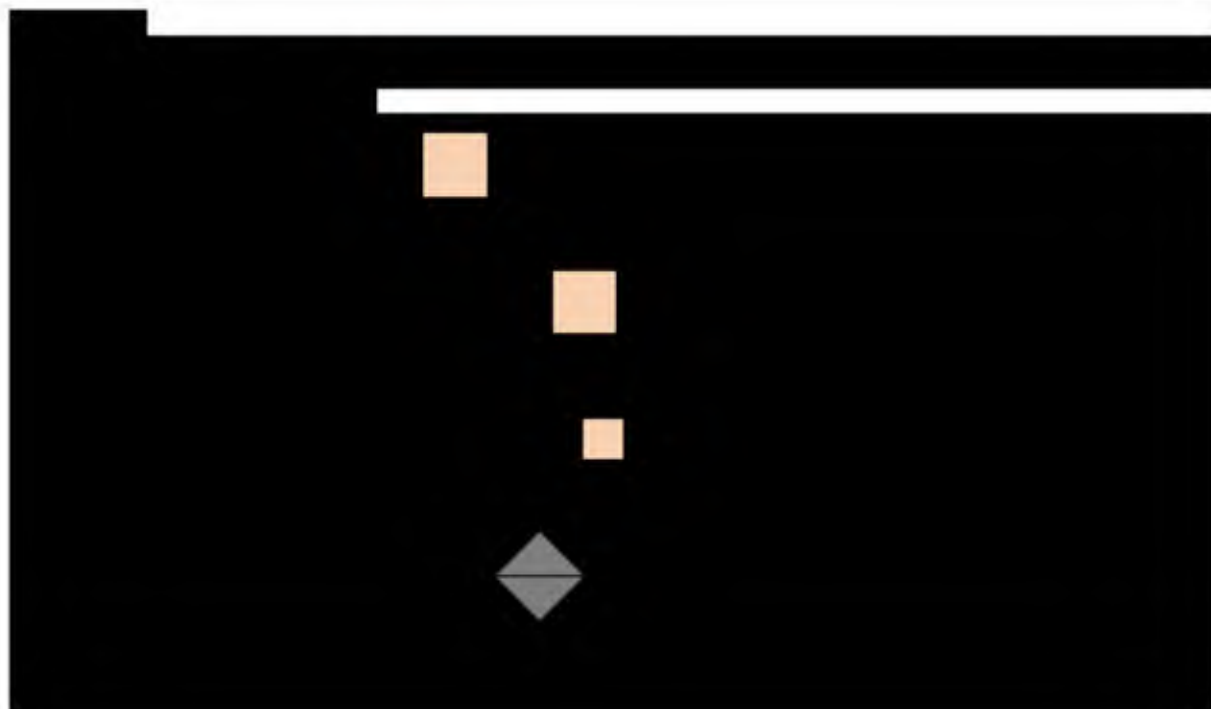
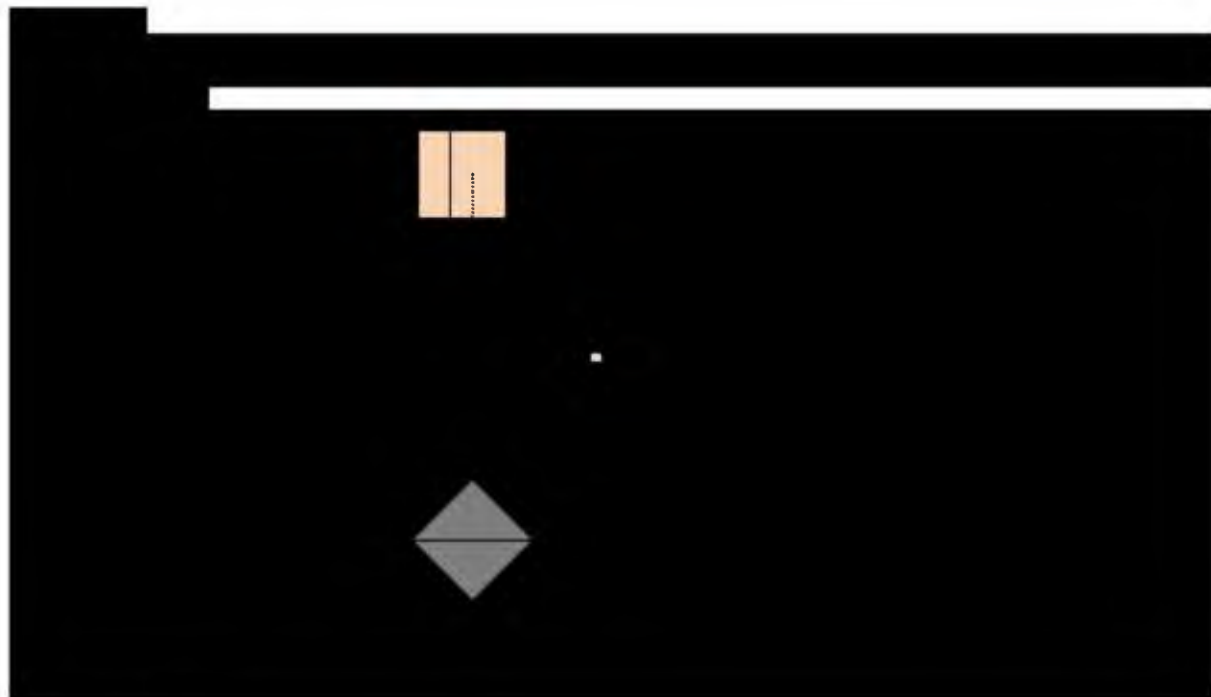


Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

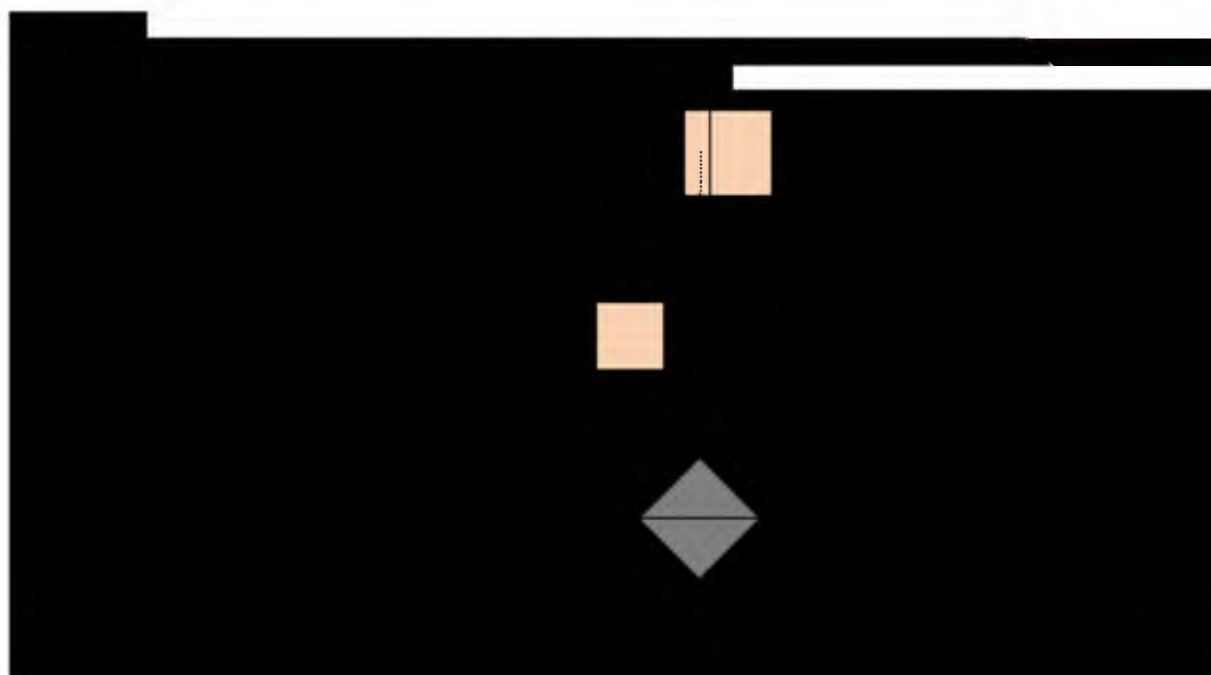
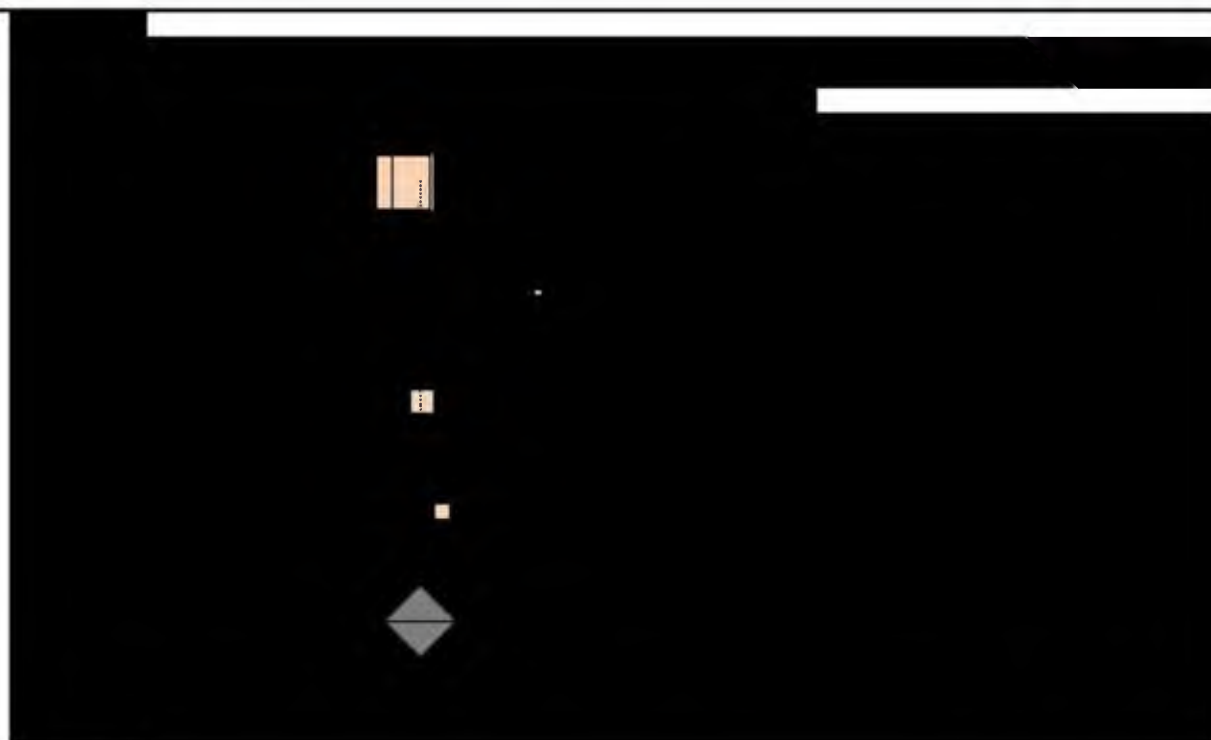


Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczzonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

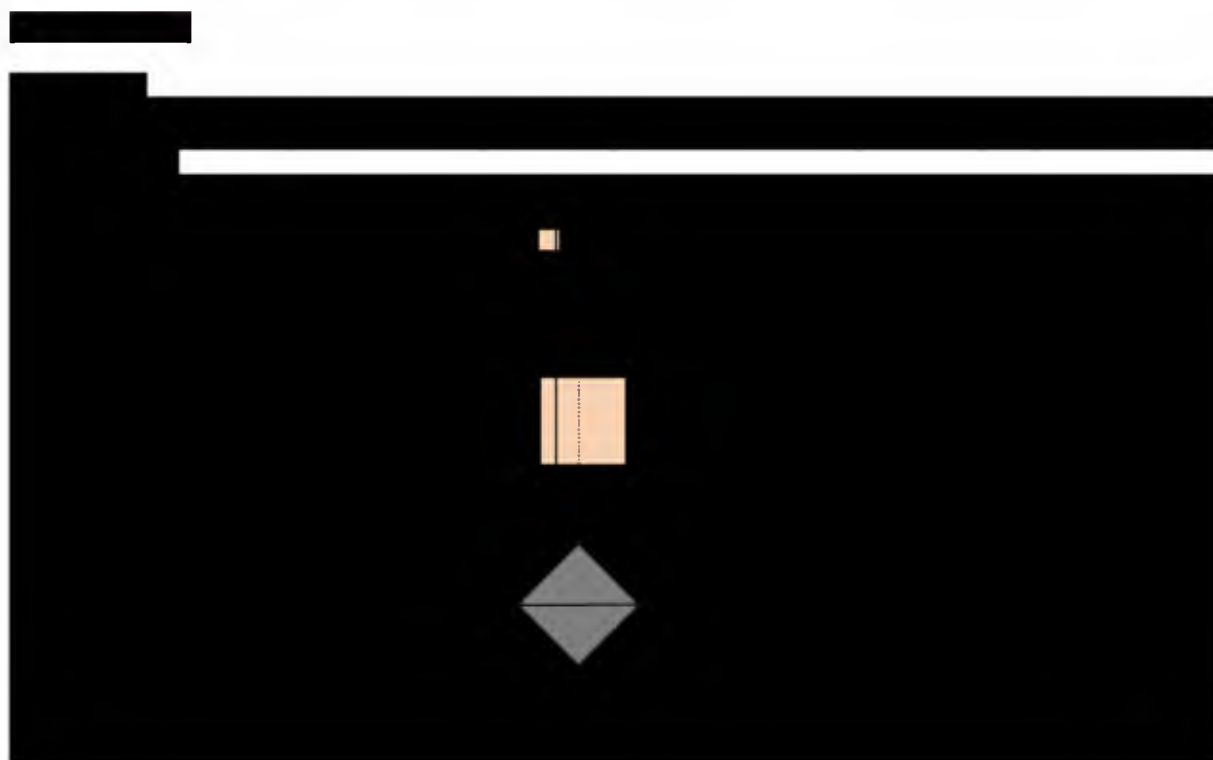
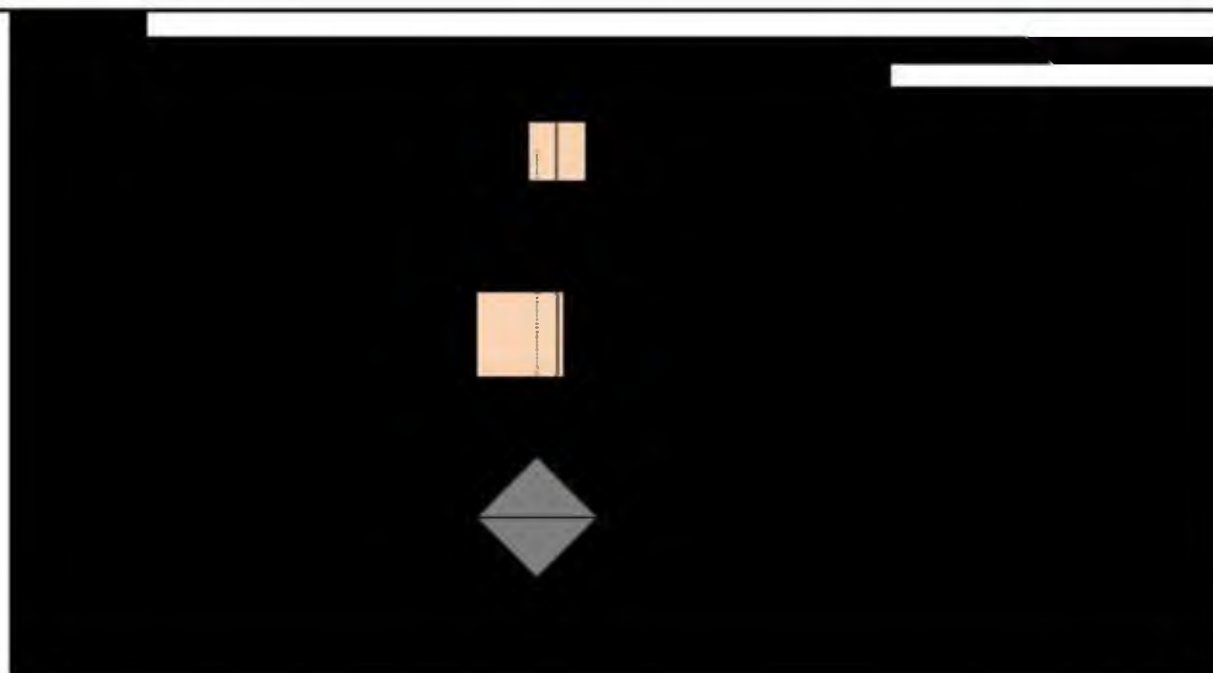




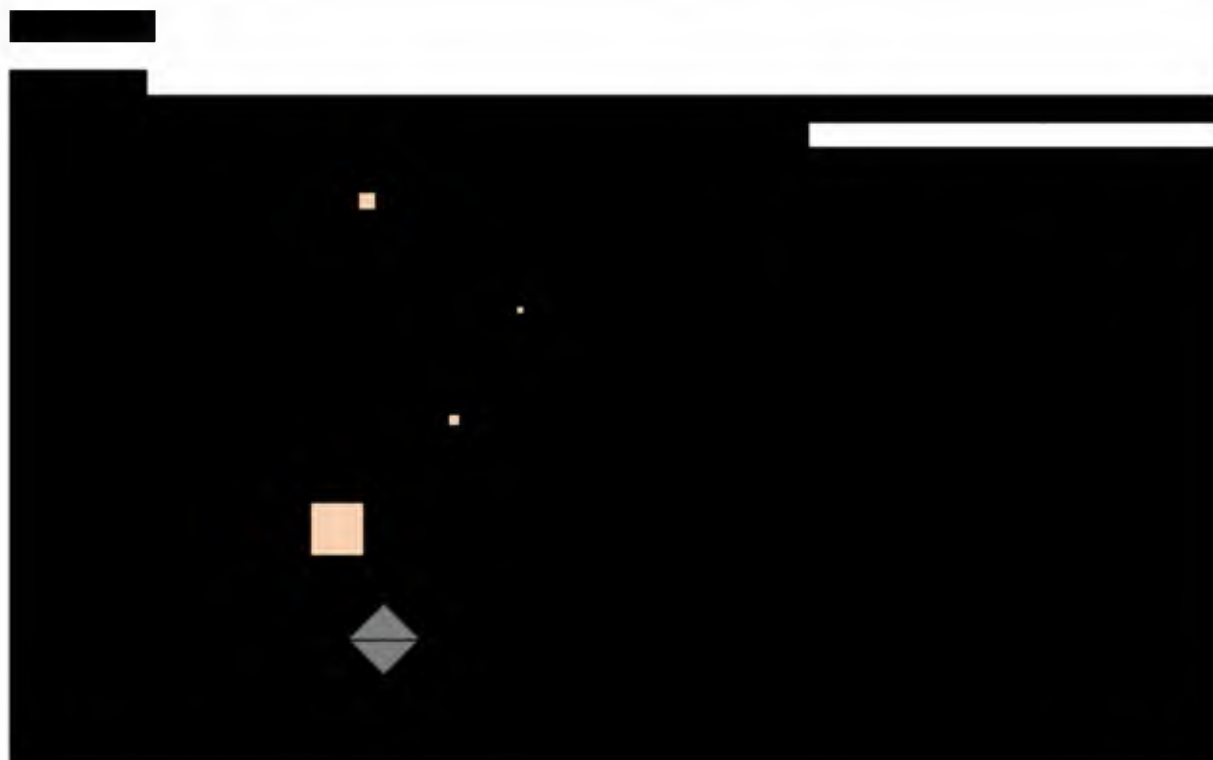
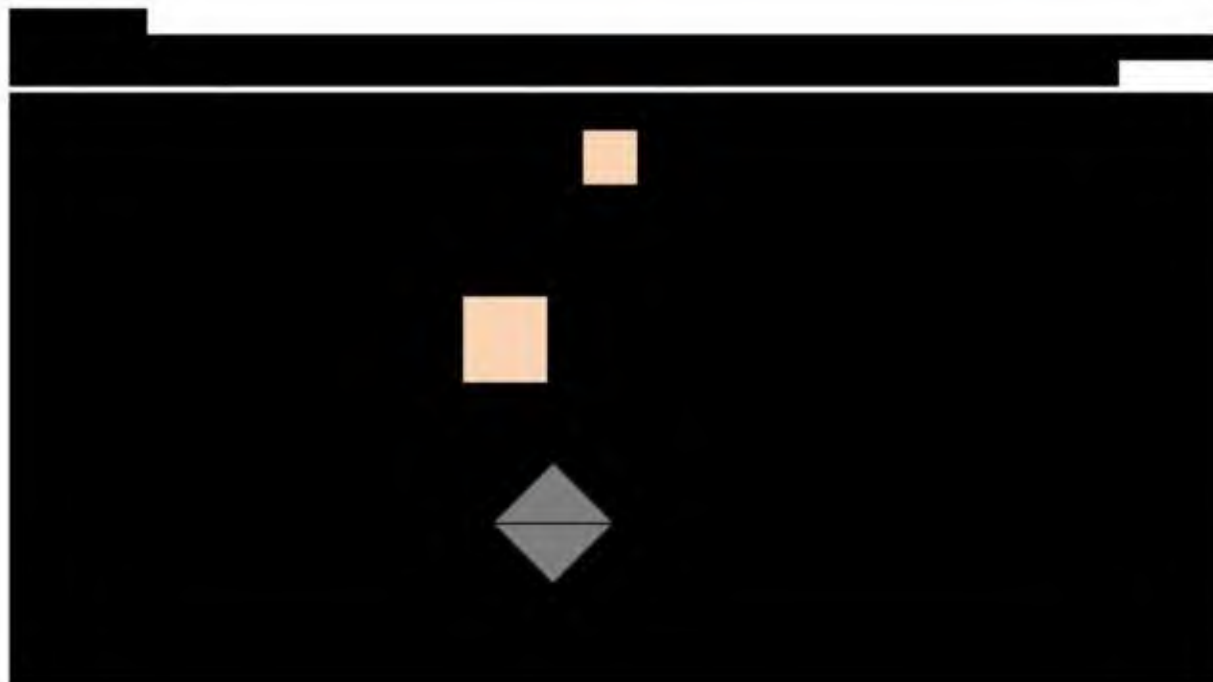
Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczzonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)

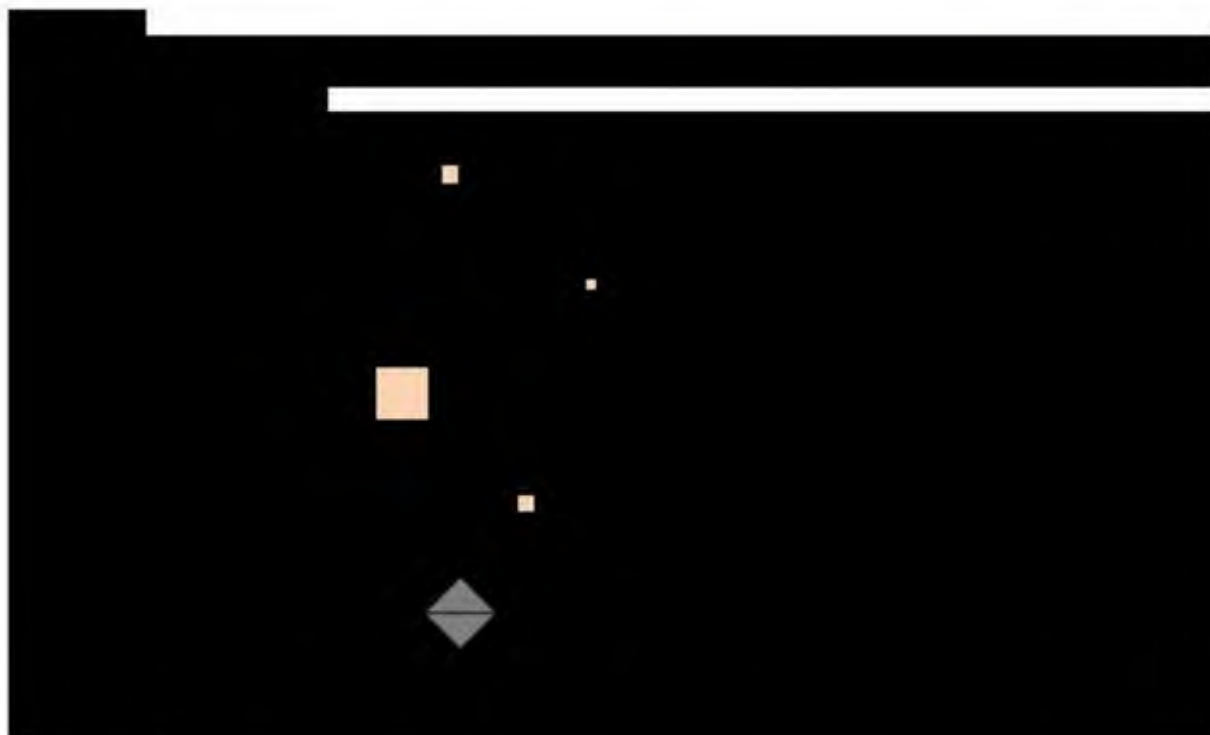


Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganemu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)





14. PIŚMIENICTWO

15.1. Badania pierwotne włączone do analizy efektywności klinicznej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of primary studies included in the clinical effectiveness analysis.]

15.2. Publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

ChPL

15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostimon®.

15.3. Badania wtórne

15.4. Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce

25. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
26. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
27. Analiza problemu decyzyjnego dla wysokoczyszczonej urofolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem kłomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie *in vitro* (IVF), transfer gamet do jajowodów (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT). Instytut Arcana. Kraków 2013.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
29. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
30. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
31. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
32. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.

35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.5. Dodatkowe dane dotyczące jakości życia

[REDACTED]

15.6. Publikacje wykluczone z analizy efektywności klinicznej

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

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

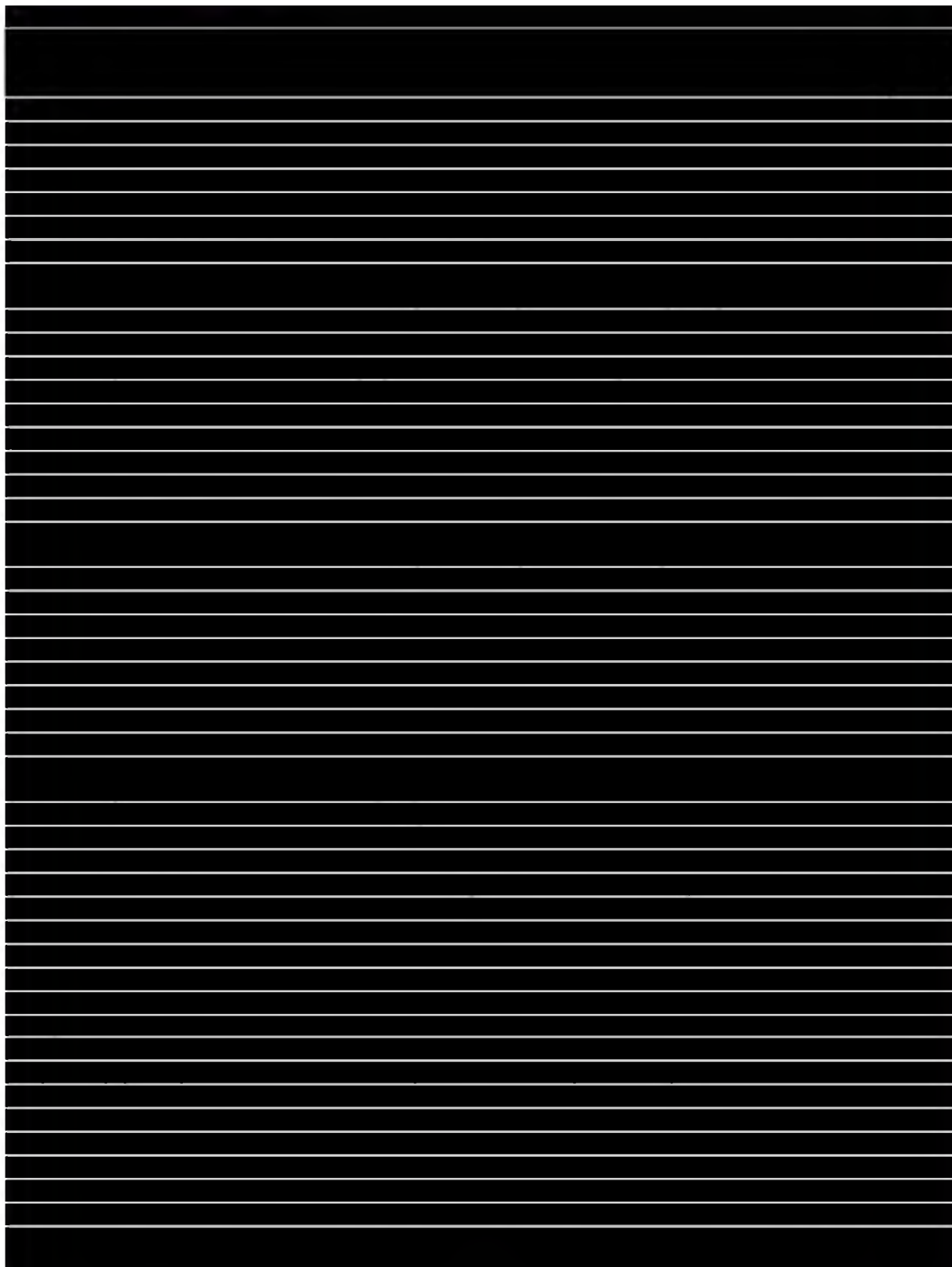
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

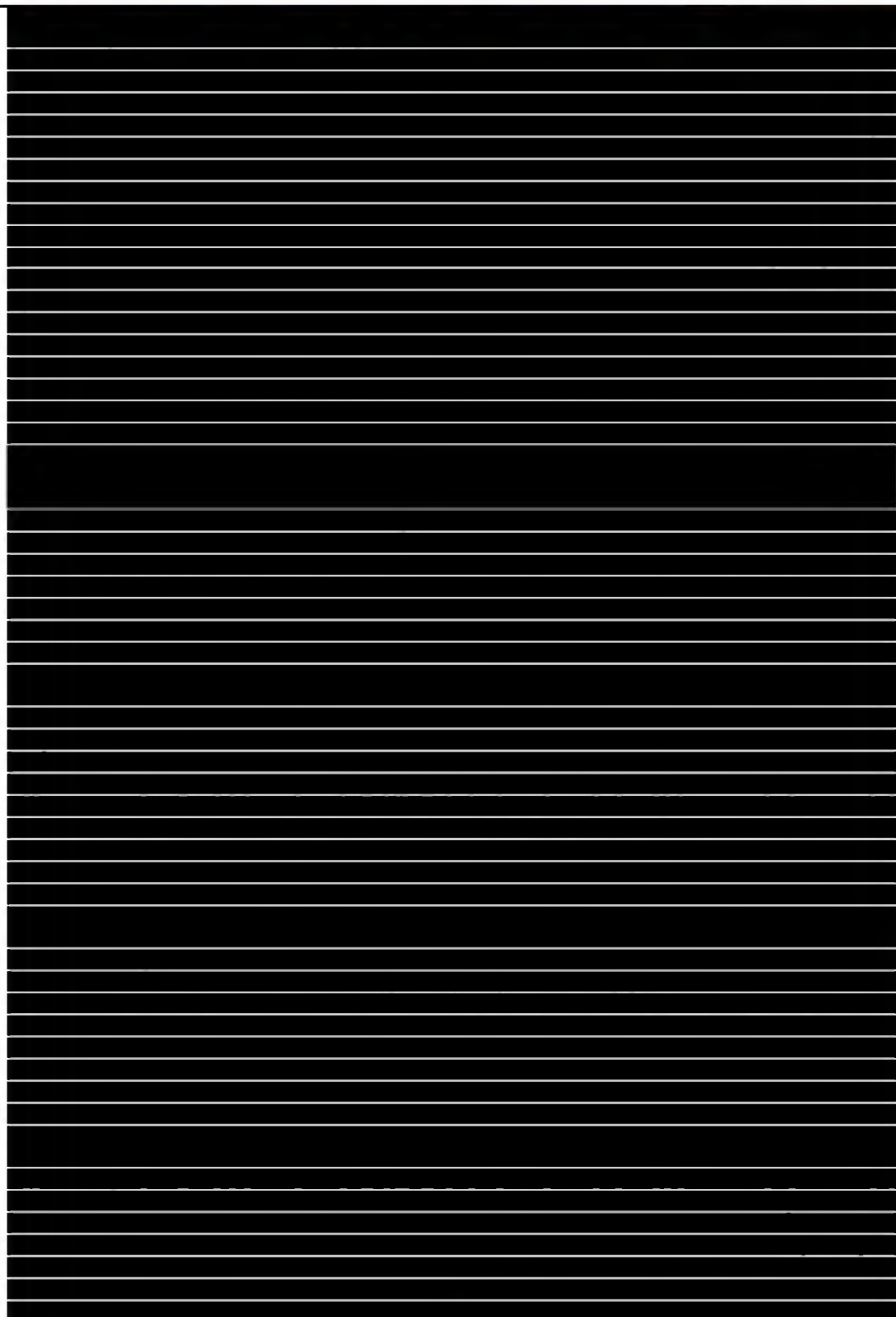
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

16. SPIS TABEL



Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



Analiza efektywności klinicznej dla wysokoczyszczonej urolitropiny (Fostimon®) stosowanej w braku owulacji u kobiet (w tym z PCOS), które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenu oraz stymulacji wielopęcherzykowej u pacjentek poddawanych wspomaganiu rozrodu (ART) jak np.: zapłodnienie in vitro (IVF), transfer gamet do jajowodu (GIFT) i transfer zygoty do jajowodu (ZIFT)



17. SPIS WYKRESÓW

