

Cetrotide[®] (cetrotorelik)

*w zapobieganiu przedwczesnej owulacji
u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników
w ramach technik wspomaganego rozrodu*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

Aestimo s.c. [REDACTED]

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

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

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Merck Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 stycznia 2014 r.

Spis treści

Streszczenie	6
Wykaz skrótów	10
1. Analiza kliniczna	12
1.1. Cel opracowania	13
1.2. Metodyka	13
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	13
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	19
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	19
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	19
1.2.5. Analiza statystyczna.....	19
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	21
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	26
1.4.1. Aktualizacja wyszukiwania	29
1.5. Cetoreliks (<i>flexible, single dose</i>) vs [REDACTED]	30
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	30
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	32
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	34
1.5.4. Skuteczność kliniczna	37
1.5.5. Bezpieczeństwo	41
1.6. Dodatkowa ocena cetoreliksu – porównanie schematów <i>fixed vs flexible</i> oraz <i>single dose vs multiple dose</i>	42
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań.....	42
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji	45
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	49
1.6.4. Skuteczność kliniczna	53
1.7. Cetoreliks (<i>fixed, single dose</i>) vs [REDACTED]	67
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań.....	67
1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji	69
1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	70
1.7.4. Skuteczność kliniczna	71
1.7.5. Bezpieczeństwo	73

1.8.	Cetoreliks (fixed, multiple dose) vs ██████████	74
1.8.1.	Opis metodyki włączonych badań	74
1.8.2.	Charakterystyka włączonej populacji	76
1.8.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	78
1.8.4.	Skuteczność kliniczna	80
1.8.5.	Bezpieczeństwo	83
1.9.	Cetoreliks (flexible, multiple dose) vs ██████████	84
1.9.1.	Opis metodyki włączonych badań	84
1.9.2.	Charakterystyka włączonej populacji	87
1.9.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	91
1.9.4.	Skuteczność kliniczna	98
1.9.5.	Bezpieczeństwo	118
1.10.	Cetoreliks (flexible, multiple dose) vs ██████████	119
1.10.1.	Opis metodyki włączonych badań	119
1.10.2.	Charakterystyka włączonej populacji	121
1.10.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	124
1.10.4.	Skuteczność kliniczna	127
1.10.5.	Bezpieczeństwo	135
1.11.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	136
1.12.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPR, EMA oraz FDA	137
1.13.	Badania w toku	138
1.14.	Wyniki	140
1.15.	Dyskusja	155
1.16.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	160
1.17.	Wnioski końcowe	162
2.	Piśmiennictwo	163
3.	Załączniki	167
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie	168
3.1.1.	Skala Jadad	168
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	169
3.3.	Badania pierwotne wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	171

3.4.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	179
3.5.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	181
3.6.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń (aktualizacja wyszukiwania).....	184
3.7.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	185
3.7.1.	Cetoreliks (flexible, single dose) vs [REDACTED]	185
3.7.2.	CET (fixed, single dose) vs CET (fixed, multiple dose) lub CET (flexible, single dose) vs CET (flexible, multiple dose) lub CET (fixed, multiple dose) vs CET (flexible, single/multiple dose).	188
3.7.3.	Cetoreliks (fixed, single dose) vs [REDACTED]	197
3.7.4.	Cetoreliks (fixed, multiple dose) vs [REDACTED]	200
3.7.5.	Cetoreliks (flexible, multiple dose) vs [REDACTED]	203
3.7.6.	Cetoreliks (flexible, multiple dose) vs [REDACTED]	219
3.8.	Wkład autorów w opracowanie raportu	226
3.9.	Spis tabel	227
3.10.	Spis wykresów	233

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej cetoreliksu (Cetrotide®) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

Metodyka

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

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

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

Do analizy klinicznej włączano pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano cetoreliks w porównaniu z [REDACTED] (lek będący podobnie jak cetoreliks antagonistą GnRH) lub z agonistami GnRH ([REDACTED] w polskiej praktyce klinicznej w ramach protokołu długiego lub krótkiego), w skojarzeniu z egzogennymi gonadotropinami w protokole kontrolowanej hiperstymulacji jajników (COH, z ang. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*), w ramach technik rozrodu wspomaganego medycznie (ART, z ang. *Assisted Reproduction Technology*). Wyróżniano badania oceniające populację zgodną z Programem Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego.

Ze względu na potencjalne różnice pomiędzy schematami dawkowania cetoreliksu (*single vs*

multiple oraz *fixed vs flexible*) w wyszukiwaniu uwzględniono również badania je opisujące i przeprowadzono dodatkową analizę.

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

Wyniki

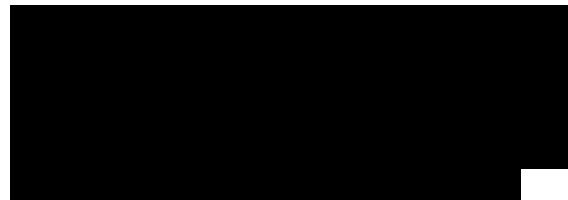
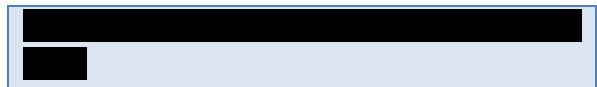
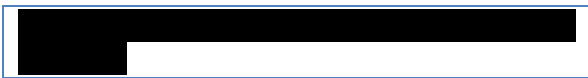
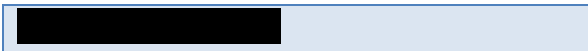
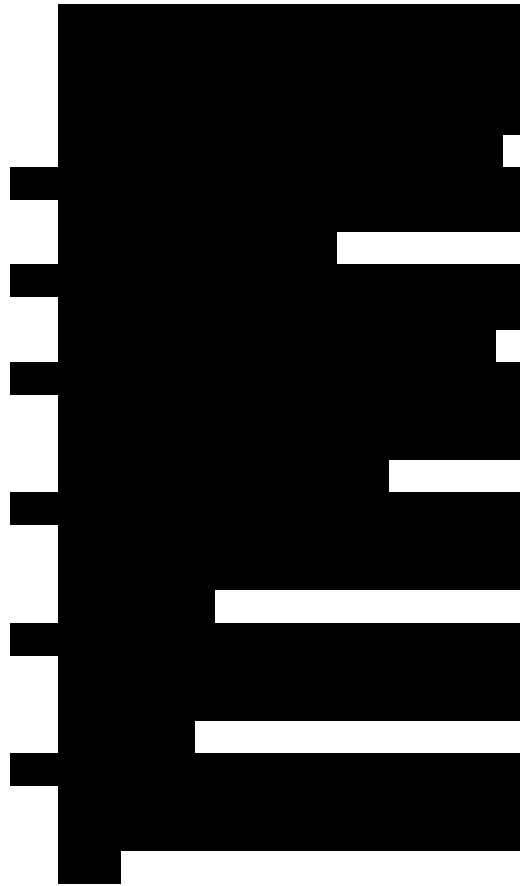
Zidentyfikowano 5 aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą oceniających ogółem protokoły z antagonistami GnRH (w tym [REDACTED] lub cetoreliks) vs protokoły z [REDACTED]

Wyniki i wnioski wspomnianych opracowań były spójne z prezentowanymi w niniejszym raporcie, zastosowanie antagonistów GnRH wiąże się z krótszym czasem stymulacji i mniejszym zużyciem gonadotropin, potencjalnie mniejszą liczbą pobranych oocytów, ale przy braku różnic odnośnie cięż i urodzeń żywych. Jednocześnie autorzy zwrócili uwagę na znamienne niższe ryzyko zespołu nadmiernej stymulacji jajników (z ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*) (Al-Inany 2011, Mancini 2011).

W odnalezionych badaniach klinicznych stosowano różne schematy podawania cetoreliksu: (1) ze względu na sposób dawkowania – w dawce pojedynczej (*single dose*, 3 mg jednorazowo) lub w dawce wielokrotnej (*multiple dose*, 0,25 mg w poszczególnych dniach, dawka wnioskowana do refundacji) oraz (2) ze względu na moment rozpoczęcia podawania antagonisty GnRH – sztywno w 5. lub 6. dniu stymulacji (*fixed*, opisany w charakterystyce produktu leczniczego Cetrotide) lub w momencie osiągnięcia przez wiodący pęcherzyk średnicy ≥ 14 mm (*flexible*, stosowany również w praktyce klinicznej). Aby nie ograniczać dostępnych danych klinicznych w analizie uwzględniono wszystkie potencjalne schematy dawkowania, ale dodatkowo przeprowadzono ich porównanie na podstawie odnalezionych w przeglądzie systema-

tycznym 4 badań klinicznych z randomizacją bezpośrednio je oceniających (Escudero 2004, Kolibianakis 2011, Lee 2005, Ludwig 2002).

Porównanie cetoreliksu w schemacie *single vs multiple* wskazuje (zarówno *fixed i flexible*), na wyższe zużycie gonadotropin, przy braku różnic w skuteczności klinicznej (ryzyko OHSS, liczba oocytów, częstość zapłodnień i implantacji zarodków, prawdopodobieństwo ciąży) (Lee 2005, Ludwig 2002). Zastosowanie dawki pojedynczej nie wpływa na zwiększenie skuteczności klinicznej cetoreliksu, prowadząc jedynie do większego zużycia antagonisty GnRH (1,15 mg [*flexible*] – 1,7 mg [*fixed*] cetoreliksu w przypadku dawek wielokrotnych versus 3,1 mg w schemacie *single dose*) (Ludwig 2002). Natomiast porównanie schematów *fixed vs flexible* wskazuje na mniejszą liczbę uzyskiwanych oocytów, co, przy stosunkowo wysokiej średniej liczbie oocytów w obu schematach, nie przekłada się jednak na różnice w odsetku zapłodnień i prawdopodobieństwo ciąży oraz ryzyko poronienia (Escudero 2004, Kolibianakis 2011 i Ludwig 2002). Ponadto w schemacie *flexible* moment rozpoczęcia podania cetoreliksu w porównaniu do schematu *fixed* różni się tylko o średnio 1,2-1,4 dnia (Escudero 2004, Ludwig 2002).



[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]

Wykaz skrótów

2PN	zarodek w stadium zygoty (stadium 2-komórkowe, widoczne 2 przedjądra)
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ART	techniki rozrodu wspomaganego medycznie (z ang. <i>Assisted Reproductive Technology</i>)
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CET	cetoreliks
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COC	kompleks kumulus-komórka jajowa (z ang. <i>Cumulus-Oocyte Complex</i>)
COH	kontrolowana hiperystymulacja jajników (z ang. <i>Controlled Ovarian Hiperstimulation</i>)
E₂	estradiol, sterydowy hormon płciowy, naturalny estrogen
EBM	medycyna oparta na faktach (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ET	procedura transferu zarodka (z ang. <i>Embryo Transfer</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (z ang. <i>Follicle Stimulating Hormone</i>)
GnRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
GnRH-a	agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist</i>)
GnRH-ant	antagonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
hMG	ludzka gonadotropina menopauzalna (z ang. <i>Human Menopausal Gonadotropin</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (z ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)
im.	podanie leku domięśniowo (z ang. <i>Intramuscularly</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i>)
IUI	inseminacja wewnątrzmaciczna (z ang. <i>Intra-Uterine Insemination</i>)
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe (z ang. <i>In Vitro Fertilization</i>)
LH	hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MII	oocyty w stadium metafazy 2 podziału mejotycznego
ND	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
OCP	doustna tabletkowa antykoncepcyjna (z ang. <i>Oral Conception Pill</i>)
OHSS	zespół nadmiernej stymulacji jajników (z ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i>)
OPU	procedura pobrania oocyty (z ang. <i>Ovum Pick-Up</i>)
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
P	progesteron
PCOS	zespół policystycznych jajników (z ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>)
pFSH	czysty hormon folikulotropowy (z ang. <i>pure Follicle Stimulating Hormone</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
p.p.	punkt procentowy
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	próba kliniczna z randomizacją (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rFSH	rekombinowany hormon folikulotropowy (z ang. <i>recombinant Follicle Stimulating Hormone</i>)
rhCG	rekombinowana ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. <i>Recombinant Human Chorionic Gonadotropin</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
sc.	podanie leku podskórnie (z ang. <i>Subcutaneously</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-emergent Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej cetoreliksu (Cetrotide®) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu.

1.2. Metodyka

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

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

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

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

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

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

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

[REDACTED]

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	cetorelix[all]
2	cetrotide[all]
3	#1 OR #2
4	randomized controlled trial[pt]
5	random allocation[mh]
6	random*[tiab]
7	controlled[tiab]
8	#3 OR #4 OR #5 OR #6
9	#3 AND #8

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

Nr	Kwerendy
1	'cetorelix'/exp AND [embase]/lim
2	cetrotide AND [embase]/lim
3	#1 OR #2
4	random*:ab,ti AND [embase]/lim
5	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
6	randomization:de AND [embase]/lim
7	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#3 AND #8

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

Nr	Kwerendy
1	cetorelix in Trials

Nr	Kwerendy
2	cetrotide in Trials
3	#1 or #2 in Trials

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 26 sierpnia 2013 roku, aktualizacja wyszukiwania do 27 stycznia 2014 r.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2013*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – kobiety z niepłodnością, poddane kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – cetoreliks (Cetrotide) stosowany w ramach protokołu stymulacji owulacji przy użyciu egzogennych gonadotropin (protokół z antagonistą), w dawkach zalecanych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – ██████████ – antagonistą GnRH, w skojarzeniu z gonadotropinami (protokół z antagonistą) oraz protokół z agonistą (krótka lub długa) z użyciem ██████████ (agonista GnRH) w skojarzeniu z gonadotropinami;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – liczba pobranych oocytów, czas kontrolowanej hiperstymulacji jajników, częstość przerwania hiperstymulacji, zużycie gonadotropin, odsetek zapłodnień i implantacji, odsetek ciąż klinicznych i trwających, odsetek urodzeń żywych, odsetek poronień, częstość występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), ocena bezpieczeństwa.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

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

Ze względu na potencjalne różnice pomiędzy schematami dawkowania cetoreliksu (*single vs multiple* oraz *fixed vs flexible*) w wyszukiwaniu uwzględniono również badania z randomizacją bezpośrednio je porównujące i przeprowadzono dodatkową analizę.

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

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

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

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

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

Nr	Kwerendy
1	cetorelix[all]
2	cetrotide[all]
3	#1 OR #2
4	meta-analysis[ptyp]
5	systematic[sb]
6	#4 OR #5

Nr	Kwerendy
7	#3 AND #6

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

Nr	Kwerendy
1	'cetorelix'/exp AND [embase]/lim
2	cetrotide AND [embase]/lim
3	#1 OR #2
4	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim
5	[systematic review]/lim AND [embase]/lim
6	#4 OR #5
7	#3 AND #6

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

Nr	Kwerendy
1	cetorelix in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
2	cetrotide in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	#1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 26 sierpnia 2013 roku, aktualizacja wyszukiwania do 27 stycznia 2014 r.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa cetoreliksu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QU-OROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

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

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

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

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

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

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (ocenianych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano

metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.7.9 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

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

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych (wyszukiwanie do 26 sierpnia 2013) uzyskano 81 trafień (Pubmed 9, Embase 55, Cochrane 17), w tym 3 duplikaty. Do analizy w pełnym tekście zaliczono 23 badania wtórne. Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych w pełni spełniających kryteria włączenia w niniejszym raporcie, tzn. takich w których oceniano efektywność kliniczną cetoreliksu w porównaniu z [REDACTED] (będącym GnRH-ant podobnie jak cetoreliks) lub z agonistą GnRH ([REDACTED]), stosowanych w skojarzeniu z gonadotropinami w protokołach kontrolowanej hiperstymulacji jajników (COH) w ramach technik rozrodu wspomaganego medycznie (ART). Zidentyfikowano 5 aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą oceniających ogółem protokoły z antagonistami GnRH (w tym [REDACTED] lub cetoreliks) vs protokoły z [REDACTED], które włączono do skróconego opisu: [REDACTED]. Wyniki głównych metaanaliz przedstawiano łącznie dla ocenianych leków, najczęściej dla porównania GnRH-ant vs [REDACTED], ale w niektórych opracowaniach autorzy przedstawiali dodatkowe analizy dotyczące protokołów z cetoreliksiem vs [REDACTED] – co każdorazowo zaznaczano, wyróżniając przy tym badania, w których obecna była grupa kontrolna z [REDACTED] (patrz [REDACTED]).

Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny *Benschop 2010* oceniający wpływ leczenia chirurgicznego lub farmakologicznego na skuteczność kliniczną procedur sztucznego zapłodnienia u pacjentek z endometriozą w oparciu o 4 badania RCT, który ostatecznie nie został włączony, ponieważ dane dotyczące cetoreliksu pochodziły z jednego badania RCT (*Pabuccu 2007* uwzględnione w niniejszej analizie), podczas gdy we włączonych przeglądach systematycznych przedstawiano wyniki metaanaliz wielu prób klinicznych. Listę wykluczonych publikacji wraz z przyczynami wykluczeń zamieszczono w załączniku.

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania badań wtórnych (do dnia 27 stycznia 2014 roku), w wyniku której zidentyfikowano 3 nowe publikacje, ale żadna z nich nie spełniała kryteriów włączenia.



W przeglądach [redacted] oceniano ogółem protokoły COH z antagonistami GnRH w porównaniu protokołami zawierającymi GnRH-a (najczęściej długim protokołem) u pacjentek poddawanych zapłodnieniu metodą IVF, w tym w dwóch opracowaniach [redacted] skupiono się na populacji pacjentek z PCOS a w przeglądzie [redacted] na populacji pacjentek ze słabą odpowiedzią na COH w trakcie wcześniejszych prób zapłodnienia IVF lub ICSI.

Ogółem w powyższych przeglądach systematycznych stosowano szerokie kryteria włączenia badań klinicznych odnośnie ocenianych protokołów COH– włączano badania z randomizacją, w których ocenianą interwencją stanowił cetoreliks lub [redacted] (GnRH-ant) a zastosowanym komparatorem był [redacted], dlatego większość prób klinicznych opisanych w poszczególnych opracowaniach nie została uwzględniona w niniejszym raporcie. Głównie były to próby porównujące protokoły z [redacted] vs GnRH-a lub bezpośrednio oceniające skuteczność kliniczną cetoreliksu w porównaniu z agonistami GnRH nieuwzględnionymi jako komparator w raporcie ([redacted]). Niemniej w większości opracowań, z wyjątkiem przeglądu [redacted] znalazły również się badania dotyczące porównania cetoreliksu z [redacted], spełniające kryteria włączenia w analizie: [redacted] [redacted] Dodatkowo w przeglądach [redacted] [redacted] włączono abstrakty doniesień konferencyjnych [redacted] [redacted] w których przedstawiono częściowe wyniki badań RCT dotyczących powyższego porównania (w raporcie uwzględniano wyłącznie publikacje pełnotekstowe; ze względu na mało szczegółowy opis tych abstraktów nie było możliwe zidentyfikowanie publikacji źródłowych dotyczących danego badania). W żadnym z opracowań nie przedstawiono wyników metaanaliz osobno dla porównania protokołów z cetoreliksem lub [redacted]

W przeglądzie systematycznym [redacted] wykazano, że protokół COH z cetoreliksem w porównaniu z długim protokołem z GnRH-a ([redacted]) skutkuje pobraniem istotnie większej liczby oocytów u pacjentek, u których wystąpiła słaba odpowiedź jajników na wcześniejsze próby stymulacji w ramach cykli IVF lub ICSI, WMD = 1,12 (95% CI: 0,18; 2,05), p = 0,018 (w pozostałych przeglądach nie przedstawiono wyników metaanaliz dotyczących COH osobno dla cetoreliksu). Natomiast odsetek ciąży klinicznych i trwających był porównywalny w przypadku stosowania obu powyższych protokołów ([redacted]), podobnie jak odsetek poronień ([redacted] [redacted] i urodzeń żywych, niezależnie od schematu dawkowania antagonisty GnRH (wielokrotne 0,25 mg/dzień lub pojedyncze 3 mg; *Kolibianakis 2006*). Ponadto podawanie cetoreliksu lub GnRH-a w ramach kontrolowanej hiperstymulacji jajników wiązało się z podobnym ryzykiem wystąpienia umiarkowanego OHSS u pacjentek z zespołem hiperstymulacji jajników (*Kolibianakis 2006*).

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 26 sierpnia 2013 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 774 trafień (Pubmed 130, Embase 436, Cochrane 208). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 256 duplikatów. Pozostałe 518 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Poszukiwano pierwotnych badań z randomizacją, w których oceniano cetoreliks stosowany w schemacie wielokrotnego (*multiple*) lub pojedynczego dawkowania (*single dose*) w porównaniu z [REDACTED] lub z agonistami GnRH, w skojarzeniu z egzogennymi gonadotropinami w protokole kontrolowanej hiperstymulacji jajników (COH, z ang. *Controlled Ovarian Hiperstimulation*), w ramach technik rozrodu wspomaganego medycznie (ART, z ang. *Assisted Reproduction Technology*). Ze względu na potencjalne różnice pomiędzy schematami dawkowania cetoreliksu (*single vs multiple* oraz *fixed vs flexible*) w wyszukiwaniu uwzględniono również badania je opisujące i przeprowadzono dodatkową analizę.

Analiza tytułów oraz streszczeń odnalezionych rekordów pozwoliła na wykluczenie 412 publikacji: 14 z powodu nieodpowiedniej populacji, 19 – nieodpowiedniej interwencji oraz 146 – prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce. W kolejnych 45 publikacjach opisano badania, w których zastosowano nieodpowiedni komparator. Ponadto wykluczono 98 opracowań wtórnych (przeglądy, monografie, notki wydawnicze, doniesienia prasowe), 74 abstrakty z doniesień konferencyjnych, oraz 16 publikacji wydanych w innym języku niż uwzględniane w analizie (polski, angielski, francuski, niemiecki).

W postaci pełnych tekstów analizowano 106 pozostałych publikacji. Włączano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentek, odpowiadającej wskazaniom określonym w ChPL Cetrotide (np. badania włączające pacjentki w wieku powyżej 40 lat lub populacje dawczyń oocytów poddawanych COH a następnie pobraniu oocytów i biorczyń, u których wykonywano transfer zapłodnionych zarodków), wyróżniając badania zgodne z kryteriami włączenia do polskiego Programu Leczenia Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016 (*MZ 20/03/2013*). Na tym etapie wyszukiwania wprowadzono dodatkowe kryteria selekcji dotyczące komparatora. Ze względu na dużą liczbę agonistów GnRH stosowanych w ramach COH, uwzględniano jedynie te badania, w których komparatorem dla cetoreliksu była [REDACTED] (zgodnie z opinią przedstawioną w ankiecie przeprowadzonej w obrębie ekspertów klinicznych, w polskich warunkach wspomniany lek jest najczęściej stosowanym agonistą GnRH w ramach COH, patrz *Aestimo 2013*). Analiza pełnych tekstów w oparciu o powyższe kryteria pozwoliła na wykluczenie 91 publikacji, w tym 11 ze względu na brak ocenianej interwencji,

43 z powodu nieodpowiedniego komparatora, w kolejnych 8 publikacjach nie odnaleziono danych dotyczących ocenianych punktów końcowych, a w 29 opisano badania o nieodpowiedniej metodyce. Współczynnik zgodności kappa między analitykami wynosił 0,94.

Dodatkowo w wyniku wyszukiwania referencji zidentyfikowanych publikacji włączono 3 próby kliniczne oceniające skuteczność kliniczną cetoreliksu podawanego w dawce 0,25 mg/dzień (*multiple dose*), w tym badanie *Escudero 2004* porównujące schematy stosowania tego leku *fixed vs flexible* oraz próby [REDACTED], w których oceniano skuteczność kliniczną cetoreliksu w porównaniu z długim protokołem COH z udziałem GnRH-a [REDACTED]. W badaniach tych, wśród słów kluczowych, a także w tytule lub streszczeniu, nie zostało użyte słowo „cetorelix”.

Ostatecznie w raporcie włączono 18 badań RCT, w obrębie których wyróżniono następujące porównania:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

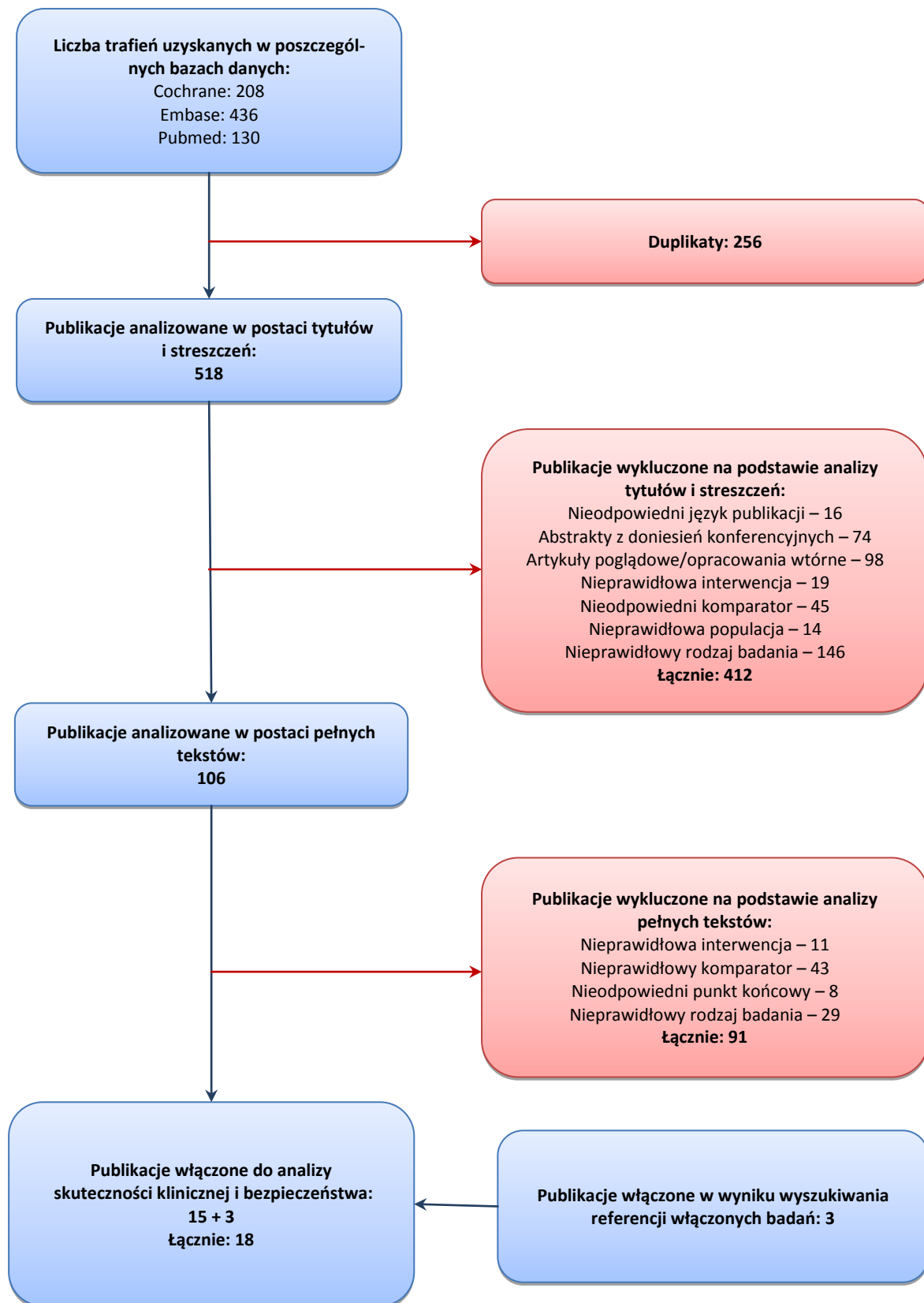
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.4.1. Aktualizacja wyszukiwania

Po zakończeniu opisu głównej części raportu w bazach informacji medycznych przeprowadzono ponowne wyszukiwanie badań pierwotnych dotyczące okresu od głównego wyszukiwania do daty 27 stycznia 2014 roku. Uzyskano łącznie 28 nowych rekordów i wśród nich do analizy pełnych tekstów wybrano 2 publikacje. Na poziomie analizy tytułów i streszczeń wykluczono zatem 26 publikacji: 1 ze względu na nieodpowiednią interwencję, 1 ze względu na nieodpowiednią populację oraz 4 z uwagi na komparator. W kolejnych 9 publikacjach opisano badania o nieprawidłowej metodyce. Ponadto wykluczono 2 opracowania wtórne, 8 abstraktów konferencyjnych oraz 1 duplikat publikacji odnalezioną w wyniku aktualizacji wyszukiwania.

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu. Przyczyną wykluczenia jednej publikacji był nieodpowiedni rodzaj badania, a drugiej – nieodpowiedni komparator. Szczegółowe przyczyny wykluczenia analizowanych publikacji zamieszczono w załączniku 3.6.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2005

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

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

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

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

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

We wszystkich analizowanych badaniach podano, że wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentek nie różniła między analizowanymi grupami. Szczegółowe informacje pozyskane z publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek w badaniach włączonych do oceny efektywności CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).

Parametr	Escudero 2004		Kolibianakis 2011		Lee 2005		Ludwig 2002		
	CET (flexible, multiple)	CET (fixed, multiple)	CET (flexible, multiple)	CET (fixed, multiple)	CET (fixed, single)	CET (fixed, multiple)	CET (flexible, single)	CET (flexible, multiple)	CET (fix, multiple)
Liczba pacjentek	50	59	73	73	20	20	18	19	20
Średnia wieku (SD) [lata]	32,1 (3,1)	32,1 (2,9)	32,8 (4,0)	31,8 (4,1)	32,9 (3,2)	31,7 (3,8)	32,19 (3,48)	32,21 (3,40)	33,15 (2,76)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	bd.	bd.	bd.	bd.	53,96 (5,82)	54,54 (10,84)	bd.	bd.	bd.
Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	bd.	bd.	24,1 (4,5)	23,7 (3,6)	21,63 (2,18)	21,76 (3,63)	bd.	bd.	bd.
Pierwotna niepłodność, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	10 (50%)	9 (45%)	17* (93%)	13* (67%)	16* (79%)
Średnia liczba wcześniejszych prób IVF (SD)	bd.	bd.	0,4 (0,7)	0,2 (0,6)	0,5 (0,9)	0,3 (0,7)	0,43 (0,76)	0,20 (0,41)	0,36 (0,63)
Brak wcześniejszych prób IVF, n (%)	bd.	bd.	67 (91,7%*)	66 (90,4%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Przyczyna niepłodności, n (%)	endometrioza	bd.	bd.	bd.	2 (10%)	2 (10%)	bd.	bd.	bd.
	czynnik jajowodowy	bd.	bd.	11* (15,1%)	11* (15,1%)	7 (35%)	13 (65%)	1* (6%)	4* (22%)
	czynnik męski	bd.	bd.	30* (41,1%)	31* (42,5%)	11 (55%)	7 (35%)	15* (83%)	17* (83%)
	nieregularna owulacja (dysovulation)	bd.	bd.	3* (4,1%)	1* (1,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	inna	bd.	bd.	13* (17,8%)^	13* (17,8%)^	bd.	bd.	2* (11%)	3* (17%)
idiopatyczna	bd.	bd.	16* (21,9%)	17* (23,3%)	2 (10%)	1 (5%)	bd.	bd.	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przyczyna złożona.

We wszystkich analizowanych próbach średni wiek pacjentek był podobny i wynosił od 31 do 33 lat. Tylko w badaniach *Kolibianakis 2011* i *Lee 2005* podano informacje na temat BMI pacjentek, który był podobny w wyróżnionych grupach i wynosił odpowiednio około 24 kg/m² i 22 kg/m². W próbie *Ludwig 2002* u większości pacjentek niepłodność miała charakter pierwotny (77%) – w badaniu *Lee 2005* ten rodzaj niepłodności stwierdzono u około połowy pacjentek. Najczęstszą przyczyną niepłodności był czynnik jajowodowy (50%, *Lee 2005*) i czynnik męski (77%, *Ludwig 2002* i 42%, *Kolibianakis 2011*). W analizowanych badaniach średnia liczba wcześniejszych prób IVF mieściła się w zakresie od 0,2 do 0,5.

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

We wszystkich analizowanych badaniach ocenianą interwencję stanowił cetoreliks stosowany w różnym dawkowaniu i schemacie podawania. W badaniu *Lee 2005* stosowano także buserelinę, która nie stanowiła jednak komparatora, stąd nie została uwzględniona w niniejszym raporcie.

Hiperstymulację jajników rozpoczynano od podania rekombinowanego FSH w 2. dniu cyklu menstruacyjnego w *Escudero 2004*, *Kolibianakis 2011* i *Ludwig 2002* lub hMG w *Lee 2005*, w dawce 150-300 IU (w zależności od próby) lub wyjściowo ustalonej indywidualnie w oparciu o wiek pacjentek i odpowiedź jajników na wcześniejszą stymulację (*Kolibianakis 2011*). Dawka ta była podawana przez kilka następných dni (2 dni w *Escudero 2004*, 4 dni w *Lee 2005* i 5 dni w *Kolibianakis 2011*), a następnie dostosowywana na podstawie odpowiedzi pacjentki.

W próbie *Escudero 2004* cetoreliks podawano w wielokrotnej dawce 0,25 mg/dzień w dwóch schematach: *fixed*, począwszy od 6. dnia stymulacji gonadotropinami i *flexible*, w którym lek wprowadzano kiedy pęcherzyk wiodący osiągnął średnicę ≥ 14 mm. W badaniu *Kolibianakis 2011* także stosowano cetoreliks w dawce wielokrotnej 0,25 mg, od 6. dnia stymulacji (*fixed*) lub w schemacie *flexible* w sytuacji spełnienia jednego z następujących warunków: stężenie LH > 10 IU/L, średnica pęcherzyka > 12 mm lub stężenie E₂ w surowicy > 150 pg/ml. W badaniu *Lee 2005* cetoreliks (*fixed*) podawano w pojedynczej dawce 3 mg, w 7. dniu stymulacji oraz wielokrotnej dawce 0,25 mg, podawanej od 5. dnia stymulacji. W próbie *Ludwig 2002* wyróżniono 3 schematy podawania cetoreliksu – *flexible* w dawce 3 mg lub 0,25 mg, w których podawanie cetoreliksu rozpoczynano w momencie uzyskania odpowiedniej średnicy pęcherzyków oraz *fixed*, w którym terapię analizowanym lekiem w wielokrotnej dawce 0,25 mg rozpoczynano od 6. dnia stymulacji jajników.

Kolejnym etapem stymulacji było podanie pacjentkom ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w dawce 10000 IU, w momencie osiągnięcia odpowiedniej wielkości pęcherzyków (≥ 2 pęcherzyki

o średnicy ≥ 18 mm – badania *Escudero 2004* i *Lee 2005* lub ≥ 3 pęcherzyki o średnicy ≥ 17 mm w próbie *Kolibianakis 2011*; w badaniu *Ludwig 2002* nie podano szczegółów).

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia szczegółowo stosowane interwencje.

Tabela 25. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).

Badanie	Cetoreliks	COH gonadotropiny	Wywołanie owulacji	Zapłodnienie i transfer zarodków	Dodatkowe leczenie	Kryteria przerwania cyklu
Escudero 2004	<p>flexible, multiple: podawany w dawce wielokrotnej 0,25 mg w momencie osiągnięcia przez pęcherzyk wiodący średnicy ≥ 14 mm</p> <p>fixed, multiple: podawany w dawce wielokrotnej 0,25 mg w 6. dniu stymulacji rFSH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stymulację rozpoczynano podaniem rFSH (Gonal F) w 2. dniu menstruacji, w dawce 300 IU, przez 2 dni, później dawka dostosowywana na podstawie odpowiedzi jajników (stężenia E_2 w 3. dniu stymulacji) 	<ul style="list-style-type: none"> • w momencie osiągnięcia przez ≥ 2 wiodące pęcherzyki średnicy ≥ 18 mm \rightarrow hCG (Profas, Serono Laboratories SA.) w dawce 10000 IU • po 36 h pobierano oocyty 	<ul style="list-style-type: none"> • zapłodnienie IVF/ICSI • <u>transfer zarodków:</u> w 2. lub 3. dniu bruzdkowania przeprowadzono transfer maksymalnie 3 zarodków 	<ul style="list-style-type: none"> • w fazie lutealnej pacjentki otrzymywały mikronizowany progesteron w dawce 400 mg/dzień (Progeffik, Effik) 	
Kolibianakis 2011	<p>flexible, multiple: podawany w dawce wielokrotnej 0,25 mg w momencie spełnienia jednego z trzech warunków: stężenie LH > 10 IU/L, średnica pęcherzyka > 12 mm lub stężenie E_2 w surowicy > 150 pg/ml</p> <p>fixed, multiple: podawany w dawce wielokrotnej 0,25 mg w 6. dniu stymulacji rFSH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stymulację rozpoczynano podaniem rFSH (Follitropin-α) w 2. dniu menstruacji, wyjściowo w dawce ustalonej w oparciu o wiek pacjentki i odpowiedź jajników na wcześniejszą stymulację, przez 5 dni, później dawka dostosowywana na podstawie odpowiedzi jajników na stosowany protokół COH (stężenia hormonów i wzrostu pęcherzyków) 	<ul style="list-style-type: none"> • w momencie osiągnięcia przez ≥ 3 wiodące pęcherzyki średnicy ≥ 17 mm \rightarrow hCG (Pregnyl, Organon) w dawce 10000 IU ≥ 18 mm, • po 36 h pobierano oocyty 	<ul style="list-style-type: none"> • zapłodnienie IVF/ICSI • <u>transfer zarodków:</u> w 3. lub 5. dniu od zapłodnienia przeprowadzono transfer 2-3 zarodków 	<ul style="list-style-type: none"> • w fazie lutealnej chore otrzymywały mikronizowany progesteron w dawce 600 mg/d (Utrogestan, Faran), dzień po pobraniu oocytów, przez 14 dni w sytuacji braku stwierdzenia ciąży lub do 7. tygodnia ciąży 	
Lee 2005	<p>fixed, single: podawany w pojedynczej dawce 3 mg w 7. dniu stymulacji hMG; w przypadku niewystąpienia zakładanego rozwoju pęcherzyków w ciągu 96 godzin od podania pojedynczej dawki, dopuszczono możliwość dodatkowego podawania cetoreliksu w dawce 0,25 mg 1 \times dziennie aż do dnia podania hCG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przed podaniem cetoreliksu \rightarrow hMG (Pergonal) w dawce 225 IU, przez 4 dni, później dawka dostosowywana na podstawie odpowiedzi jajników (stężenia E_2 i badania USG) 	<ul style="list-style-type: none"> • w momencie osiągnięcia przez ≥ 2 wiodące pęcherzyki średnicy ≥ 18 mm \rightarrow hCG (Profas, Serono) domięśniowo w dawce 10000 IU • po 34 h pobierano oocyty 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>transfer zarodków:</u> 72 godziny po pobraniu oocytów 	<ul style="list-style-type: none"> • w fazie lutealnej chore otrzymywały domięśniowo hCG w dawce 1500 IU w dniu 2., 5. i 8. po pobraniu oocytów i domięśniowo progesteron w dawce 25 mg, przez pierwszych 14 dni od momentu transferu zarodków 	

Badanie	Cetoreliks	COH gonadotropiny	Wywołanie owulacji	Zapłodnienie i transfer zarodków	Dodatkowe leczenie	Kryteria przerwania cyklu
	<p>fixed, multiple: podawany w wielokrotnej dawce 0,25 mg 1 × dziennie począwszy od 5. dnia stymulacji hMG</p>					
Ludwig 2002	<p>flexible, single*: podawany w pojedynczej dawce 3 mg w momencie osiągnięcia przez wiodący pęcherzyk średnicy ≥ 14 mm; jeśli pęcherzyki nie uzyskały zakładanego wzrostu w ciągu 96 godzin od podania pojedynczej dawki, dopuszczono możliwość dodatkowego podawania cetoreliksu w dawce 0,25 mg 1 × dziennie aż do dnia podania hCG</p> <p>flexible, multiple*: podawany w wielokrotnej dawce 0,25 mg 1 × dziennie od momentu osiągnięcia przez pęcherzyk średnicy ≥ 14 mm</p> <p>fixed, multiple: podawany w wielokrotnej dawce 0,25 mg 1 × dziennie począwszy od 6. dnia stymulacji FSH</p> <ul style="list-style-type: none"> gonadotropiny oraz cetoreliks w wielokrotnej dawce 0,25 mg stosowano do dnia podania hCG 	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie cykle leczenia rozpoczynały się podaniem rFSH (Gonal F) w dawce 150 IU w 2. dniu menstruacji 	<ul style="list-style-type: none"> ostateczne dojrzewanie pęcherzyków następowo w wyniku podania hCG w dawce 10000 IU (Choragon, Ferring Arzneimittel) 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	

* kryteria rozpoczęcia leczenia cetoreliksiem: pierwsza analiza średnicy pęcherzyka była wykonywana w 6. dniu stymulacji; średnica pęcherzyka ≤ 10 mm → brak podania cetoreliksu, kolejna ocena 3 dni później; średnica pęcherzyka 11-13 mm → cetoreliks podawany następnego dnia, kolejna ocena 3 dni później; średnica pęcherzyka 14-15 mm → cetoreliks podawany tego samego dnia, kolejna ocena 3 dni później; średnica pęcherzyka ≥ 16 mm → wizyta 2 dni później lub wprowadzenia procedury indukcji owulacji 2-3 dni później.

1.6.4. Skuteczność kliniczna

W poniższych tabelach zebrano wyniki dotyczące skuteczności klinicznej kontrolowanej hiperstymulacji jajników (COH) z udziałem cetoreliksu, stosowanej w ramach metod rozrodu wspomaganego medycznie (ART). Rezultaty przedstawiono z podziałem na możliwe porównania schematów stosowania i dawkowania cetoreliksu, wyodrębnionych w poszczególnych badaniach.

1.6.4.1. Zużycie leków w trakcie COH

Informacje odnośnie powyższego punktu końcowego przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach. Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej, a wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 26. Zużycie leków w trakcie COH; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; MD (95% CI)*
		N	średnia (SD)^	N	średnia (SD)^	
CET (fix, single) vs CET (fix, multiple)						
Liczba zużytych ampulek hMG	Lee 2005	20	34,5 (10,9)	20	29,0 (7,2)	5,5 (-0,23; 11,23); NS
Czas podawania hMG [dni]	Lee 2005	20	10,25 (1,62)	20	9,25 (1,55)	1,0 (0,02; 1,98); IS
CET (flex, single) vs CET (flex, multiple)						
Czas podawania gonadotropin [dni]	Ludwig 2002	18	12,53 (1,92)	19	11,66 (2,15)	0,87 (-0,45; 2,19); NS
Całkowita dawka rFSH [IU]	Ludwig 2002	18	2350 (618)	19	1838 (576)	512 (127; 897); p < 0,01
Dzień podania cetoreliksu [dzień stymulacji]	Ludwig 2002	18	7,79 (1,89)	19	7,79 (2,12)	0,0 (-1,30; 1,30); NS
Liczba wykorzystanych ampulek cetoreliksu 0,25 mg	Ludwig 2002	18	nd.†	19	4,59 (1,65)	-
Odsetek pacjentek z cyklami ze zwiększeniem dawki rFSH w momencie podania cetoreliksu (n)	Ludwig 2002	18	33% (6)	19	6% (1)	RR = 6,33 (1,15; 38,30); p < 0,05; NNH = 4 (2; 36)
Liczba wizyt kontrolnych	Ludwig 2002	18	3,09 (0,63)	19	2,43 (0,61)	0,66 (0,26; 1,06); IS
CET (fix, multiple) vs CET (flex, single)						
Czas podawania gonadotropin [dni]	Ludwig 2002	20	12,04 (1,65)	18	12,53 (1,92)	-0,49 (-1,63; 0,65); NS
Całkowita dawka rFSH [IU]	Ludwig 2002	20	2232 (624)	18	2350 (618)	-118 (-514; 278); NS

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; MD (95% CI)*
		N	średnia (SD)^	N	średnia (SD)^	
Dzień podania cetoreliku [dzień stymulacji]	<i>Ludwig 2002</i>	20	6,36 (1,34)	18	7,79 (1,89)	-1,43 (-2,46; -0,40); p < 0,05
Liczba wykorzystanych ampulek cetoreliku 0,25 mg	<i>Ludwig 2002</i>	20	6,81 (1,61)	18	nd.†	-
Odsetek cykli ze zwiększeniem dawki rFSH w momencie podania cetoreliku (n)	<i>Ludwig 2002</i>	20	40% (8)	18	33% (6)	RR = 1,20 (0,53; 2,82); NS
Liczba wizyt kontrolnych	<i>Ludwig 2002</i>	20	2,83 (0,77)	18	3,09 (0,63)	-0,26 (-0,71; 0,19); NS
CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple)						
Dawka początkowa rFSH [IU]	<i>Kolibianakis 2011</i>	72	197,0 (bd.)	68	219,9 (bd.)	-
	<i>Escudero 2004</i>	59	2637 (1044)	50	2394 (874)	243 (-122; 608); NS
Całkowita dawka rFSH [IU]	<i>Kolibianakis 2011</i>	72	2190 (833)	68	2225 (1128)	-35 (-362; 292); p = 0,84
	<i>Ludwig 2002</i>	20	2232 (624)	19	1838 (576)	394 (17; 771); p < 0,01
Dzień podania cetoreliku [dzień stymulacji]	<i>Escudero 2004</i>	59	6,0 (0)	50	7,2 (0,2)	-1,20 (1,25; -1,15); p < 0,001
	<i>Ludwig 2002</i>	20	6,36 (1,34)	19	7,79 (2,12)	-1,43 (-2,54; -0,32); p < 0,05
Czas podawania cetoreliku [dni]	<i>Escudero 2004</i>	59	5,5 (0,2)	50	4,3 (0,1)	1,2 (1,14; 1,26); p < 0,001
	<i>Kolibianakis 2011</i>	72	5,7 (1,9)	68	7,8 (2,6)	-2,1 (-2,85; -1,35); p = 0,001
Czas trwania stymulacji przed podaniem cetoreliku [dni]	<i>Kolibianakis 2011</i>	72	5,0 (0)	68	3,1 (0,9)	1,9 (1,69; 2,11); p = 0,001
	<i>Escudero 2004</i>	59	10,5 (0,2)	50	10,4 (0,2)	0,1 (0,02; 0,18); IS*^^
Czas trwania stymulacji gonadotropinami [dni]	<i>Kolibianakis 2011</i>	72	9,7 (1,9)	68	9,9 (2,7)	-0,2 (-0,97; 0,57); p = 0,72
	<i>Ludwig 2002</i>	20	12,04 (1,65)	19	11,66 (2,15)	0,38 (-0,82; 1,58); NS
Liczba wykorzystanych ampulek cetoreliku 0,25 mg	<i>Ludwig 2002</i>	20	6,81 (1,61)	19	4,59 (1,65)	2,22 (1,20; 3,24); p < 0,05
Odsetek cykli ze zwiększeniem dawki rFSH w momencie podania cetoreliku (n)	<i>Ludwig 2002</i>	20	40% (8)	19	6% (1)	RR = 7,60 (1,45; 44,94); p < 0,01; NNH = 3 (2; 11)
Liczba wizyt kontrolnych	<i>Ludwig 2002</i>	20	2,83 (0,77)	19	2,43 (0,61)	0,4 (-0,04; 0,84); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ podano wartości średnie (SD) dla parametrów ciągłych, a dla parametrów dychotomicznych podano n (%) lub %;

^^ w badaniu nieistotne;

† w grupie w przypadku 7/18 cykli (39%) konieczna była dodatkowa dawka cetoreliku 0,25 mg. W analizie uwzględniającej tylko te cykle, w których zastosowano co najmniej jedną dodatkową dawkę 0,25 mg, średnia liczba dodatkowych ampulek wyniosła 2,42 (SD: 1,61);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

CET (*fix, single*) vs CET (*fix, multiple*). Jedyne istotne różnice między cetoreliksiem stosowanym w schemacie *fixed* w pojedynczej dawce 3 mg w odniesieniu do wielokrotnego dawkowania 0,25 mg stwierdzono pod względem czasu podawania hMG, który był znamienne dłuższy w pierwszym schemacie dawkowania, odpowiednio 10,25 (SD: 1,62) vs 9,25 (SD: 1,55) dnia, MD = 1,0 (95% CI: 0,02; 1,98).

CET (*flex, single*) vs CET (*flex, multiple*). W badaniu *Ludwig 2002* podano, że u pacjentek stosujących cetoreliks w schemacie *flexible* w dawce 3 mg średnia całkowita dawka rFSH była o 512 IU większa niż w grupie pacjentek leczonych cetoreliksiem w tym samym schemacie, ale dawką 0,25 mg, MD = 512 (95% CI: 127; 897), $p < 0,01$. W grupie pacjentów leczonych pojedynczą dawką także liczba wizyt kontrolnych była istotnie większa niż u pacjentów stosujących dawkę wielokrotną, odpowiednio 3,09 (SD: 0,63) vs 2,43 (SD: 0,61), MD = 0,66 (95% CI: 0,26; 1,06). Ponadto u pacjentek tych większe było ryzyko konieczności zwiększenia dawki rFSH w momencie podania cetoreliksu, RR = 6,33 (95% CI: 1,15; 38,30), NNH = 4 (95% CI: 2; 36), $p < 0,05$.

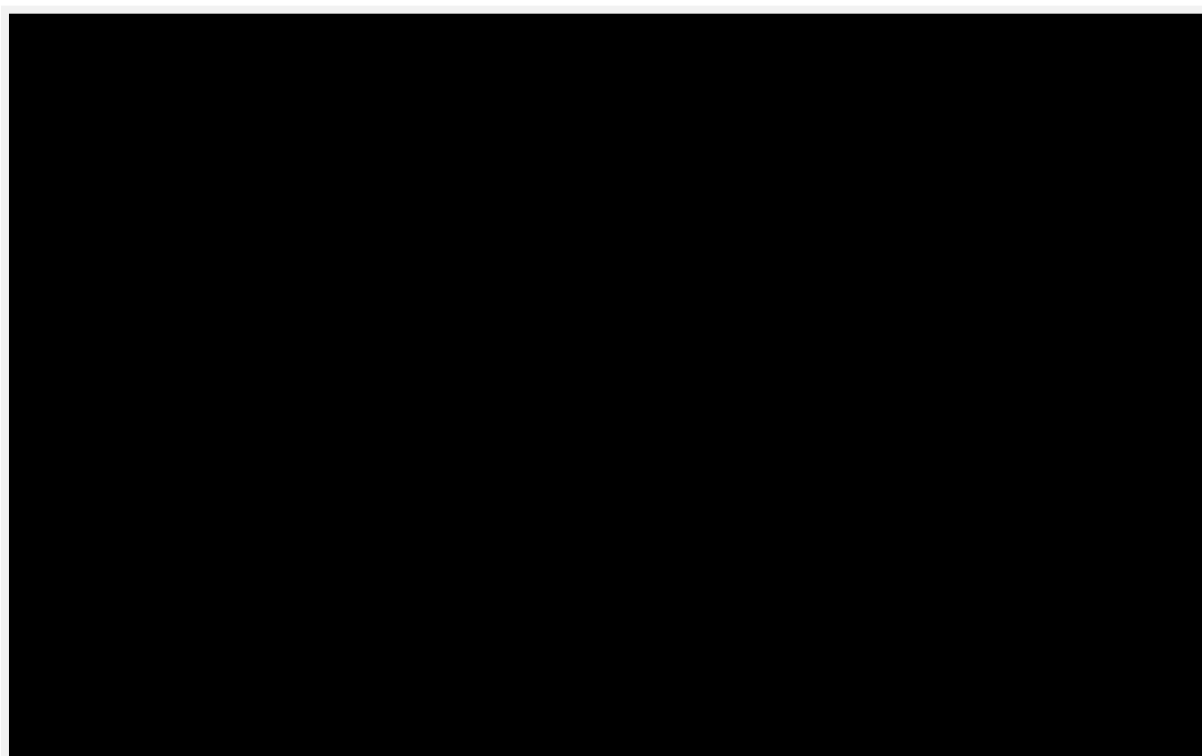
CET (*fix, multiple*) vs CET (*flex, single*). W grupie stosującej cetoreliks w schemacie *fixed, multiple* terapię analizowanym lekiem rozpoczynano znamienne wcześniej w porównaniu do grupy cetoreliksu podawanego w schemacie *flexible, single*, odpowiednio 6,36 (SD: 1,34) vs 7,79 (SD: 2,12) dnia stymulacji, MD = -1,43 (95% CI: -2,46; -0,40), $p < 0,05$.

CET (*fix, multiple*) vs CET (*flex, multiple*). W badaniu *Ludwig 2002* zaobserwowano, że nie ma istotnych różnic między wielokrotną dawką cetoreliksu podawaną w schemacie *fixed* lub *flexible* pod względem liczby wizyt kontrolnych. Odnotowano natomiast, że średnia liczba wykorzystanych ampulek cetoreliksu 0,25 mg była istotnie większa podczas stosowania schematu *fixed* w porównaniu do schematu *flexible*, odpowiednio 6,81 (SD: 1,61) vs 4,59 (SD: 1,65), MD = 2,22 (95% CI: 1,20; 3,24), $p < 0,05$. Czas trwania stymulacji przed podaniem cetoreliksu był istotnie dłuższy w grupie pacjentek stosujących cetoreliks w schemacie *fixed, multiple* w porównaniu do pacjentek leczonych cetoreliksiem w schemacie *flexible, multiple*, MD = 1,9 (95% CI: 1,69; 2,11), $p = 0,001$. Ponadto u pacjentek stosujących schemat *fixed* większe było ryzyko konieczności zwiększenia dawki rFSH w momencie podania cetoreliksu, RR = 7,60 (95% CI: 1,45; 44,94), NNH = 3 (95% CI: 2; 11), $p < 0,01$.

W oparciu o dane z badań *Escudero 2004*, *Kolibianakis 2011* i *Ludwig 2002* możliwe było przeprowadzenie metaanaliz dotyczących średniej całkowitej dawki rFSH, dnia podawania cetoreliksu oraz czasu trwania stymulacji gonadotropinami, których wyniki zaprezentowano poniżej. Zrezygnowano z przedstawiania metaanalizy danych z badań *Kolibianakis 2011* i *Ludwig 2002* dotyczących czasu

podawania cetoreliksu z uwagi na dużą heterogeniczność przeprowadzonych obliczeń ($p < 0,0001$). Jak stwierdzili sami autorzy próby *Kolibianakis 2011* zastosowany, inny niż w dotychczasowych badaniach protokół, w którym ocenę pacjenta pod kątem możliwości wdrożenia cetoreliksu rozpoczynano już 3. dnia stymulacji oraz w którym leczenie cetoreliksem rozpoczynano między innymi w momencie osiągnięcia przez pęcherzyk średnicy > 12 mm (a więc o 2 mm mniejszej niż w badaniu *Ludwig 2002*), był przyczyną znamiennego wydłużenia czasu stosowania cetoreliksu w schemacie *flexible* w porównaniu do schematu *fixed*. Najprawdopodobniej tłumaczy to także tak dużą heterogeniczność danych przy próbie metaanalizy z wynikami z badania *Ludwig 2002*.

Wykres 2. Metaanaliza średniej całkowitej dawki rFSH; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).

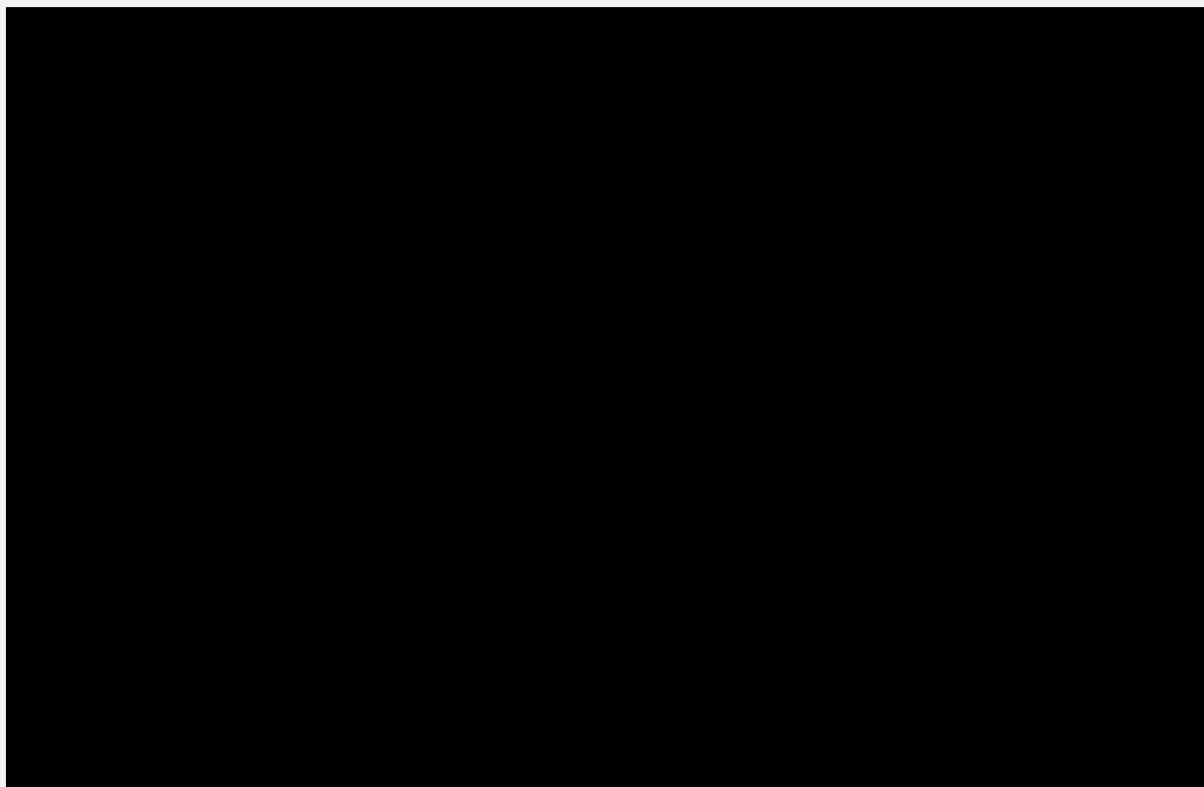


Przeprowadzone obliczenia wskazują na brak istotnych różnic między grupą pacjentek otrzymujących schemat *fixed* a pacjentkami leczonymi schematem *flexible* podawania wielokrotnej dawki cetoreliksu pod względem średniej całkowitej dawki rFSH, WMD = 180 (95% CI: -24; 385) IU. Metaanalizę wykonano stosując model efektów stałych, gdyż heterogeniczność wyjściowych danych była nieistotna ($p = 0,2245$).

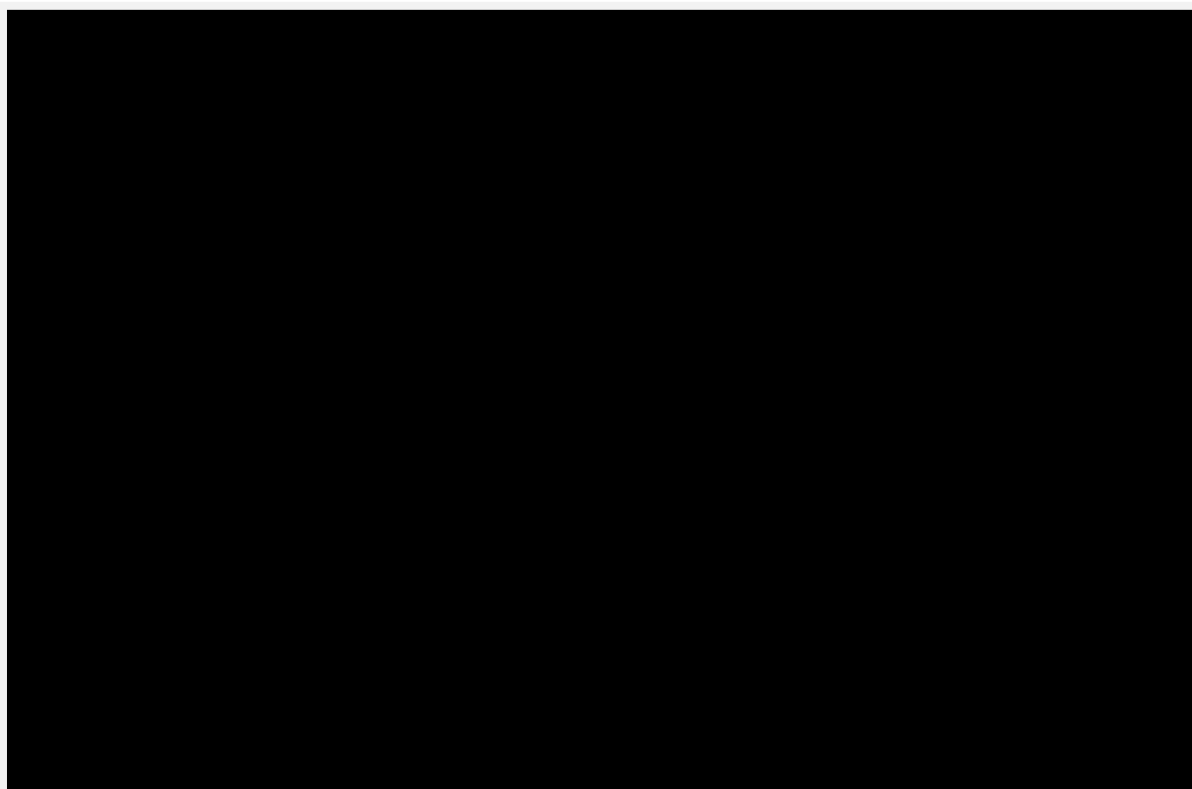
Kolejne wykonane metaanalizy dowodzą, że w grupie pacjentek otrzymujących cetoreliks w schemacie *fixed, multiple* w porównaniu do pacjentek leczonych cetoreliksem w schemacie *flexible, multiple* czas trwania stymulacji gonadotropinami był istotnie dłuższy, WMD = 0,10 dnia (95% CI: 0,02; 0,17), $p < 0,0101$ oraz, że czas do podania cetoreliksu w dawce wielokrotnej w schemacie *fixed* jest istotnie krótszy niż w schemacie *flexible*, WMD = -1,2 dnia (95% CI: -1,26; -1,15), $p < 0,0001$. W metaanalizach

posłużono się modelem efektów stałych, ponieważ testy heterogeniczności okazały się nieistotne statystycznie (odpowiednio $p = 0,6782$ i $p = 0,6876$).

Wykres 3. Metaanaliza czasu trwania stymulacji gonadotropinami; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).



Wykres 4. Metaanaliza czasu do podania cetoreliksu; CET (*fix, multiple*) vs CET (*flex, multiple*).



1.6.4.2. Wystąpienie zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS)

Informacje na temat częstości występowania zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) przedstawiono tylko w badaniu Lee 2005 – dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Częstość występowania OHSS; CET (*fix, single*) vs CET (*fix, multiple*).

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
CET (<i>fix, single</i>) vs CET (<i>fix, multiple</i>)						
Częstość OHSS	Lee 2005	20	1 (5%)	20	2 (10%)	0,50 (0,07; 3,56)*; NS

U 2 (10%) pacjentek leczonych cetoreliksiem w dawce wielokrotnej 0,25 mg i u 1 (5%) pacjentki przyjmującej cetoreliks w dawce pojedynczej 3 mg wystąpił OHSS; różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Każdy z analizowanych przypadków miał nasilenie umiarkowane do ciężkiego i wymagał hospitalizacji.

1.6.4.3. Częstość niepowodzenia stymulacji (*cancellation rate*)

Liczby i odsetki pacjentek z niepowodzeniem procedury stymulacji odnaleziono jedynie w badaniu Escudero 2004. Uzyskane informacje przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 28. Częstość niepowodzenia stymulacji; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple)						
Niepowodzenie stymulacji		59	8 (13%)	50	5 (10%)	1,36 (0,50; 3,75)*; NS
w tym: słaba odpowiedź ryzyko wystąpienia OHSS	Escudero 2004	59	6 (10,2%)	50	3 (6%)	1,69 (0,49; 5,98)*; NS
		59	2 (2,8%)	50	2 (4%)	0,85 (0,15; 4,69)*; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi schematami stymulacji z wykorzystaniem cetoreliksu w obrębie częstości występowania stymulacji oraz jej przyczyn: słabej odpowiedzi pacjentek i ryzyka wystąpienia OHSS.

1.6.4.4. Liczba uzyskanych oocytów

Powyższy punkt końcowy analizowano we wszystkich włączonych badaniach. Ponadto w badaniu Escudero 2004 podano liczbę uzyskanych oocytów dojrzałych (w stadium metafazy II). W żadnym z badań nie podano dokładnych definicji określających morfologię zebranych oocytów. Uzyskane informacje przedstawia tabela poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 29. Liczba uzyskanych oocytów; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; MD (95% CI)*
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
CET (fix, single) vs CET (fix, multiple)						
Liczba pobranych oocytów	Lee 2005	20	11,9 (5,0)	20	14,1 (5,3)	-2,2 (-5,39; 0,99); NS
CET (flex, single) vs CET (flex, multiple)						
Liczba pobranych oocytów	Ludwig 2002	18	11,23 (9,51)	19	10,97 (7,07)	0,26 (-5,12; 5,64); NS
CET (fix, multiple) vs CET (flex, single)						
Liczba pobranych oocytów	Ludwig 2002	20	6,15 (4,18)	18	11,23 (9,51)	-5,08 (-9,67; -0,49); p < 0,05
CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple)						
Liczba pobranych oocytów	Escudero 2004	51	16,1 (1,1)	45	17,4 (1,0)	-1,3 (-1,72; -0,88); IS^^
	Kolibianakis 2011	72	9,8 (5,2)	68	11,7 (6,5)	-1,9 (-3,84; 0,04), p = 0,07

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; MD (95% CI)*
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
	<i>Ludwig 2002</i>	20	6,15 (4,18)	19	10,97 (7,07)	-4,82 (-8,44; -1,20); p < 0,05
Liczba oocytów dojrzałych	<i>Escudero 2004</i>	51	13,3 (0,9)	45	14,5 (0,8)	-1,2 (-1,54; -0,86), IS^^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^^ w badaniu nieistotne;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w liczbie uzyskiwanych oocytów pomiędzy poszczególnymi schematami dawkowania cetoreliksu, zarówno gdy lek podawano w protokole *fixed*, jak i *flexible*.

W badaniu *Ludwig 2002* odnotowano natomiast, że liczba pobranych oocytów jest znamiennej mniejsza podczas stosowania cetoreliksu w schemacie *fixed, multiple* w porównaniu do schematu *flexible, single*, odpowiednio 6,15 (SD: 4,18) vs 11,23 (SD: 9,51), MD = -5,08 (95% CI: -9,67; -0,49), p < 0,05.

Ponadto, na podstawie danych z badań *Escudero 2004*, *Kolibianakis 2011* i *Ludwig 2002*, możliwe było przeprowadzenie metaanalizy, która wykazała, że leczenie cetoreliksiem (w dawce 0,25 mg) jest efektywniejsze w przypadku stosowania schematu *flexible* w porównaniu do *fixed*, gdyż skutkuje istotnie większą liczbą oocytów uzyskiwanych w wyniku stymulacji, WMD = -1,37 (95% CI: -1,78, -0,96), p < 0,0001. Z powodu nieistotnej heterogeniczności danych (p = 0,1507) obliczenia przeprowadzono metodą efektów stałych. Poniższy wykres zawiera graficzną prezentację wyników.

Wykres 5. Metaanaliza liczba uzyskanych oocytów; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).



Dodatkowo w badaniu *Escudero 2004* podano informacje na temat liczby dojrzałych oocytów, która, podobnie jak ogólna liczba uzyskanych oocytów, okazała się istotnie mniejsza w grupie pacjentek leczonych cetoreliksiem w schemacie *fixed, multiple* w porównaniu do pacjentek przyjmujących cetoreliks w schemacie *flexible, multiple*, MD = -1,2 (95% CI: -1,54; -0,86). Zaznaczyć należy, że w badaniu podano, że różnice te były nieistotne – może to wynikać z różnych metod obliczeń przeprowadzonych w niniejszym raporcie i przez autorów próby.

1.6.4.5. Odsetek zapłodnień

Dane na temat odsetka zapłodnień (*fertilization rate*) odnaleziono we wszystkich analizowanych próbach. W żadnym z badań nie podano informacji czy odsetek ten przeliczony był na liczbę pacjentek czy uzyskanych oocytów, stąd nie można było wykonać obliczeń własnych. Informacje wraz oceną statystyczną wykonaną przez autorów badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Odsetek zapłodnień; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
CET (fix, single) vs CET (fix, multiple)						
Odsetek zapłodnień (%)	Lee 2005	bd.	58,5% (24,4)	bd.	66,6% (20,7)	NS
CET (flex, single) vs CET (flex, multiple)						
Odsetek zapłodnień (%)	Ludwig 2002	bd.	51%	bd.	55%	NS
CET (fix, multiple) vs CET (flex, single)						
Odsetek zapłodnień (%)	Ludwig 2002	bd.	54%	bd.	51%	NS
CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple)						
Odsetek zapłodnień (%)	Escudero 2004	bd.	67,5%	bd.	66,8%	NS
	Kolibianakis 2011	bd.	54,9% (22,8)	bd.	56,3% (21,4)	p = 0,72
	Ludwig 2002	bd.	54%	bd.	55%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z analizowanych porównań nie wykazano różnic między ocenianymi schematami dawkowania i podawania cetoreliksu. Średni odsetek zapłodnień dla poszczególnych schematów leczenia mieścił się w zakresie od około 50% do 70%.

1.6.4.6. Częstość implantacji zarodków

Dane na temat częstości zagnieżdżeń zarodków (*implantation rate*) obserwowanej w badaniach Lee 2005 i Escudero 2004 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Częstość zagnieżdżeń zarodków; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; RB (95% CI)
		N	wartość	N	wartość	
CET (fix, single) vs CET (fix, multiple)						
Odsetek zagnieżdżeń zarodków (%)	Lee 2005	20	8/72 (11,1%)	20	16/72 (22,2%)	RB = 0,50 (0,23; 1,06)*; NS
CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple)						
Odsetek zagnieżdżeń zarodków (%)	Escudero 2004	bd.	28,6%	bd.	23,7%	NS
	Kolibianakis 2011	bd.	14,5% (95% CI: 8,0%; 20,8%)	bd.	12,9% (95% CI: 6,8%; 19,2%)	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zagnieżdżeń zarodków zarówno między dawkami pojedynczą a wielokrotną cetoreliksu podawanymi w schemacie *fixed*, jak i między schematem *fixed* i *flexible* podawania dawki wielokrotnej cetoreliksu. Częstość występowania zagnieżdżeń zarodków wynosiła około 10-30%.

1.6.4.7. Odsetek uzyskanych ciąż

We włączonych badaniach odnaleziono informacje na temat odsetka ciąż ogółem, odsetka ciąż klinicznych, odsetka ciąż trwających oraz odsetka ciąż mnogich. Kiedy w badaniu nie przedstawiono jaki rodzaj ciąż był analizowany, ale w metodyce badania podane zostały szczegółowe informacje na temat oceny wystąpienia ciąży z wykorzystaniem USG, przyjęto, że przedstawiony odsetek dotyczy ciąż klinicznych. Dane przedstawiono w przeliczeniu na liczbę pacjentek rozpoczynających stymulację.

Tabela 32. Odsetek uzyskanych ciąż; CET (*fix, single*) vs CET (*fix, multiple*) lub CET (*flex, single*) vs CET (*flex, multiple*) lub CET (*fix, multiple*) vs CET (*flex, single/multiple*).

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; RB/RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
CET (<i>fix, single</i>) vs CET (<i>fix, multiple</i>)						
Odsetek ciąż klinicznych	<i>Lee 2005</i>	20	5 (25%)	20	10 (50%)	RB = 0,50 (0,21; 1,14)*; NS
CET (<i>flex, single</i>) vs CET (<i>flex, multiple</i>)						
Odsetek ciąż ogółem		18	3 (17%*)	19	4 (21%*)	RB = 0,79 (0,22; 2,79)*; NS
Odsetek ciąż klinicznych	<i>Ludwig 2002</i>	18	3 (17%*)	19	4 (21%*)	RB = 0,79 (0,22; 2,79)*; NS
Odsetek ciąż trwających > 12 tygodni		18	3 (17%*)	19	4 (21%*)	RB = 0,79 (0,22; 2,79)*; NS
CET (<i>fix, multiple</i>) vs CET (<i>flex, single</i>)						
Odsetek ciąż ogółem		20	4 (20%*)	18	3 (17%*)	RB = 1,20 (0,34; 4,35)*; NS
Odsetek ciąż klinicznych	<i>Ludwig 2002</i>	20	4 (20%*)	18	3 (17%*)	RB = 1,20 (0,34; 4,35)*; NS
Odsetek ciąż trwających > 12 tygodni		20	3 (15%*)	18	3 (17%*)	RB = 0,90 (0,23; 3,54)*; NS
CET (<i>fix, multiple</i>) vs CET (<i>flex, multiple</i>)						
Odsetek ciąż ogółem	<i>Kolibianakis 2011</i>	73	20 (27,4%)	73	21 (28,7%)	RB = 0,95 (0,57; 1,59)*; NS
	<i>Ludwig 2002</i>	20	4 (20%*)	19	4 (21%*)	RB = 0,95 (0,29; 3,08)*; NS
Odsetek ciąż klinicznych	<i>Escudero 2004</i>	59	26 (44%*)	50	20 (40%*)	RB = 1,10 (0,71; 1,73)*; NS
	<i>Ludwig 2002</i>	20	4 (20%*)	19	4 (21%*)	RB = 0,95 (0,29; 3,08)*; NS

Punkt końcowy	Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; RB/RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
						NS
Odsetek ciąż trwających > 12 tygodni	<i>Kolibianakis 2011</i>	73	18 (24,7% [95% CI: 16,2; 36,1])	73	17 (23,3% [95% CI: 15,1; 34,2])	RB = 1,06 (0,60; 1,88)*; NS [^]
	<i>Ludwig 2002</i>	20	3 (15%*)	19	4 (21%*)	RB = 0,71 (0,20; 2,54)*; NS
Odsetek ciąż mnogich	<i>Kolibianakis 2011</i>	73	7 (38,9% [20,3%; 61,3%])	73	2 (11,8% [3,3%; 34,3%])	RR = 3,50 (0,86; 14,53)*; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

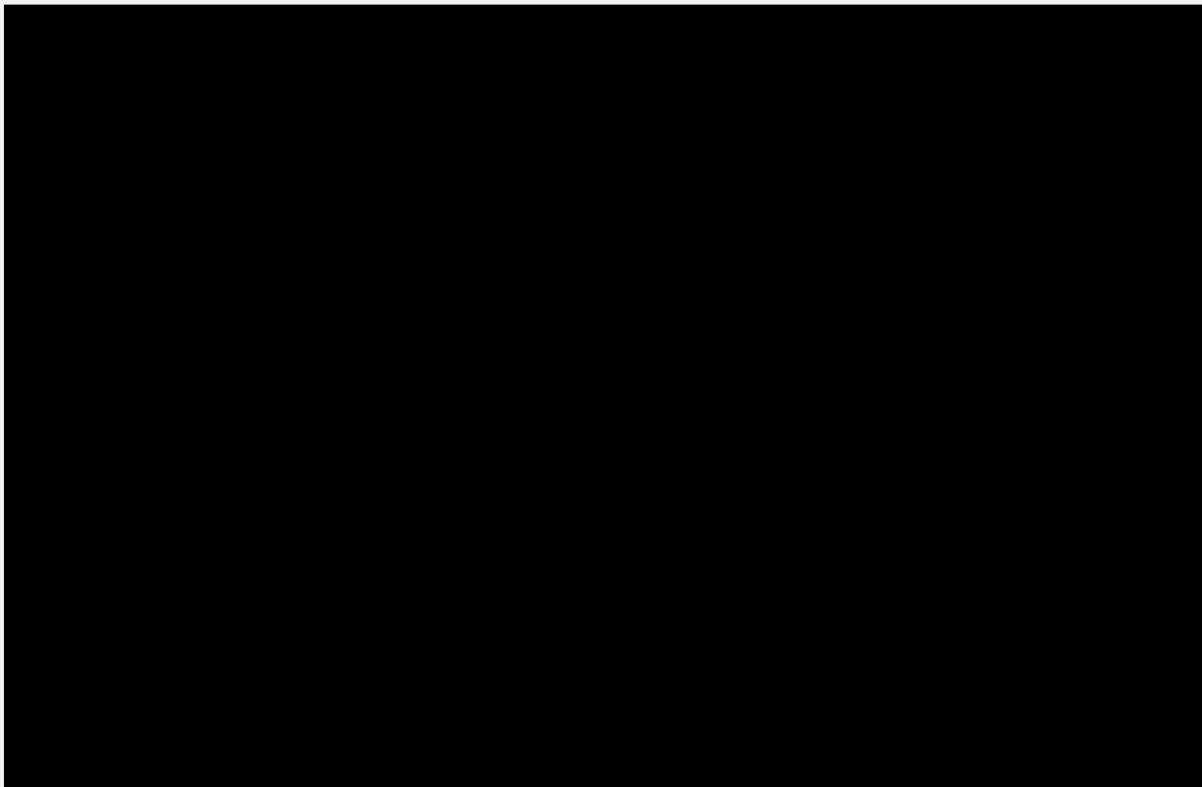
[^] autorzy badania podali, że różnica odsetków również nie była istotna statystycznie -1,4 p.p. (95% CI: -15,1; 12,4);

NS nieistotne statystycznie.

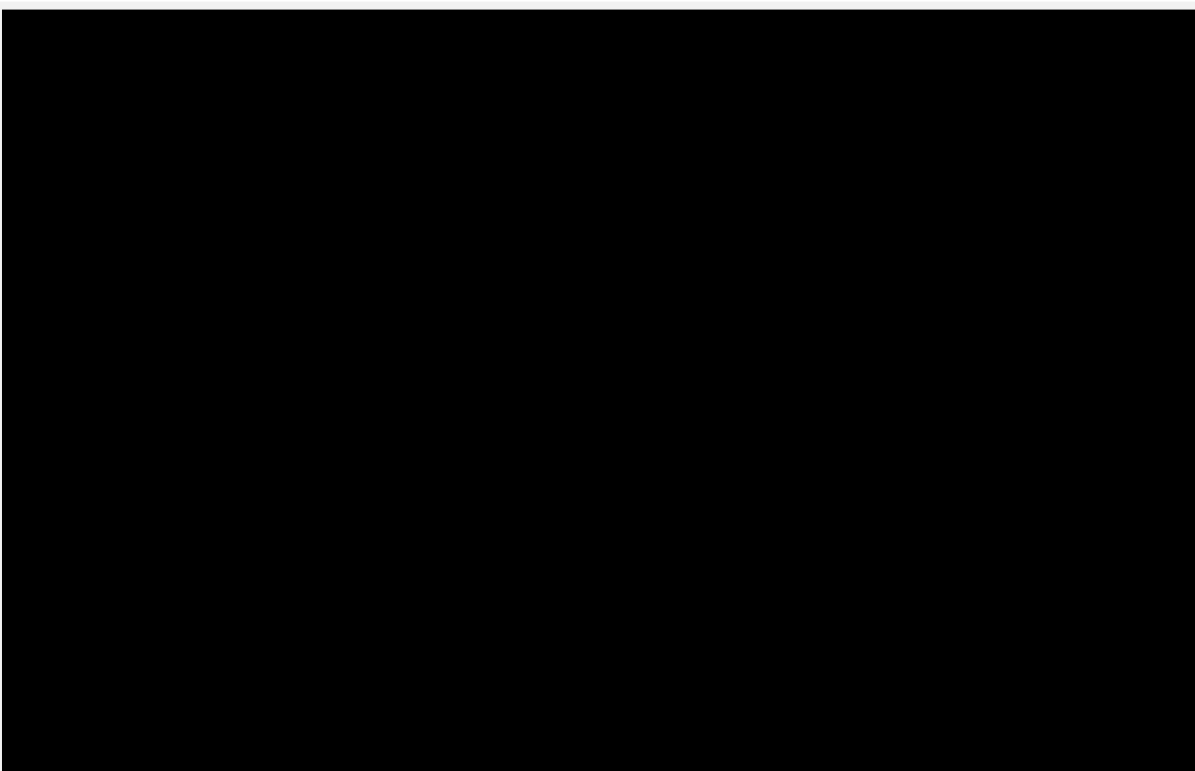
W żadnym z analizowanych porównań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ciąż ogółem, ciąż klinicznych, ciąż trwających oraz ciąż mnogich.

Dodatkowo, dane z badań *Escudero 2004*, *Kolibianakis 2011* i *Ludwig 2002*, umożliwiły przeprowadzenie metaanaliz częstości występowania ciąż ogółem, klinicznych i trwających > 12 tygodni między schematem *fixed* a *flexible* podawania dawki wielokrotnej cetrotrelikosu. Na ich podstawie można stwierdzić, że nie ma znamienych różnic między cetrotreliksem w dawce 0,25 mg podawanym w dawce 0,25 mg/dzień w schemacie *fixed* w odniesieniu do przyjmowania go w schemacie *flexible* zarówno pod względem ciąż ogółem, klinicznych, jak i trwających > 12 tygodni, odpowiednio RB = 0,95 (95% CI: 0,59; 1,54), p = 0,8405, RB = 1,08 (95% CI: 0,71; 1,64), p = 0,728 i RB = 0,99 (95% CI: 0,58; 1,69), p = 0,9748. Metaanalizy wykonano metodą efektów stałych, gdyż heterogeniczność wykorzystanych danych nie była znamienna (odpowiednio p = 0,9971, p = 0,824 i p = 0,5988). Wyniki obliczeń przedstawiają poniższe wykresy.

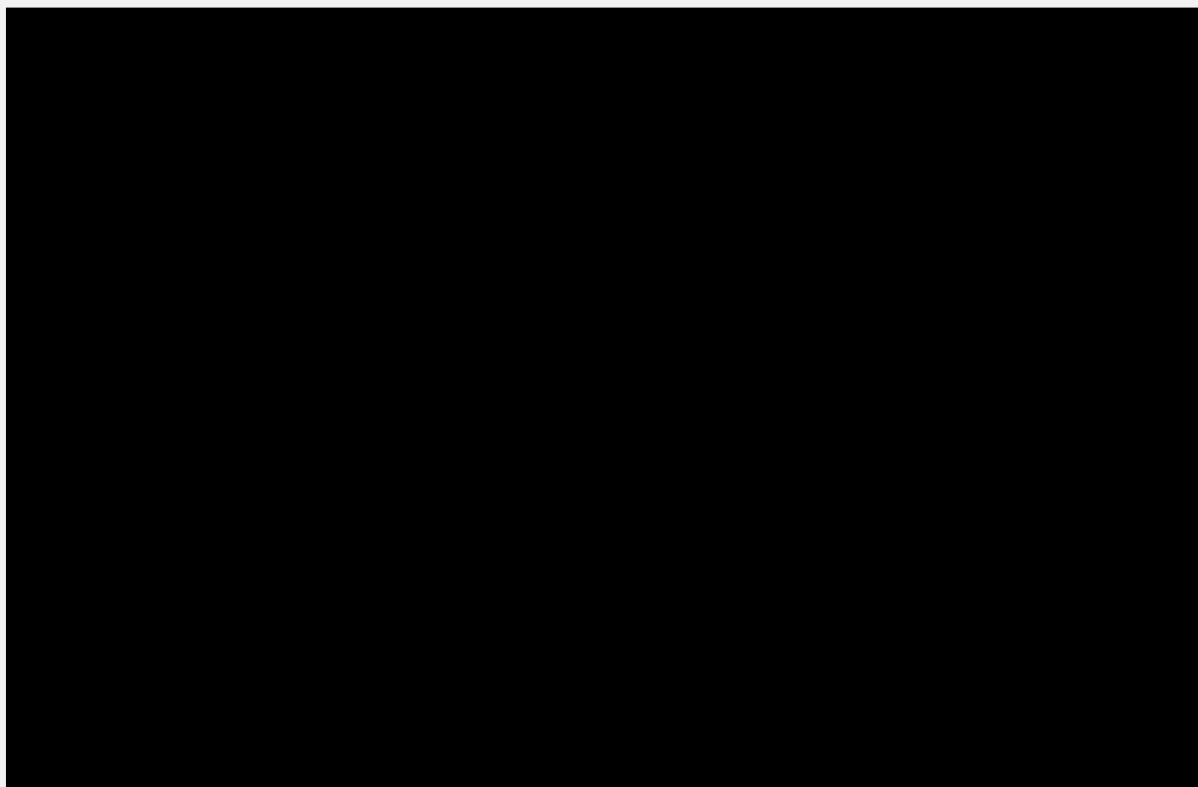
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciąży ogółem; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).



Wykres 7. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciąży klinicznej; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).



Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa trwania ciąży > 12 tygodni; CET (*fix, multiple*) vs CET (*flex, multiple*).



1.6.4.8. Częstość poronień

W badaniu *Kolibianakis 2011* odnotowano przypadki wczesnych poronień (*early pregnancy loss*) – występujących przed 12. tygodniem ciąży. Dane w postaci liczby tych poronień i ich odsetka (w przeliczeniu na liczbę ciąż ogółem, potwierdzonych dodatnim wynikiem testu hCG) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Częstość poronień; CET (*fix, multiple*) vs CET (*flex, multiple*).

Badanie	interwencja		komparator		Ocena istotności statystycznej; RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
CET (<i>fix, multiple</i>) vs CET (<i>flex, multiple</i>)					
<i>Kolibianakis 2011</i>	20	2 (10%*)	21	4 (19%*)	RR = 0,53 (0,12; 2,20); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania poronień pomiędzy pacjentkami leczonymi cetoreliksiem w dawce wielokrotnej w schemacie *fixed* a chorymi otrzymującymi cetoreliks w tej samej dawce, ale w schemacie *flexible*, MD = 0,53 (95% CI: 0,12; 2,20).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

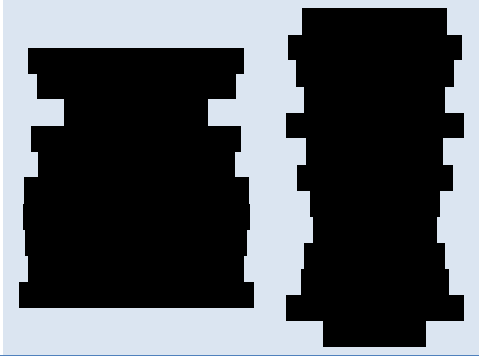
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[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 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 section header]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

T	■	[Redacted]	■		■
T	■	[Redacted]	■		■
T	■	[Redacted]	■		■
[Redacted]	■	[Redacted]	■		■
T	■	[Redacted]	■		■
T	■	[Redacted]	■		■
T	■	[Redacted]	■		■
[Redacted]	■	[Redacted]	■		■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

The image shows a large table with a dark blue header and a light blue body. The table contains multiple rows of redacted text, represented by black boxes. The redaction covers the majority of the content in each row, leaving only small fragments of text visible. The table is structured with several columns, and the redacted content appears to be organized in a grid-like format. The overall layout is clean and professional, typical of a medical or scientific document.



[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted header 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

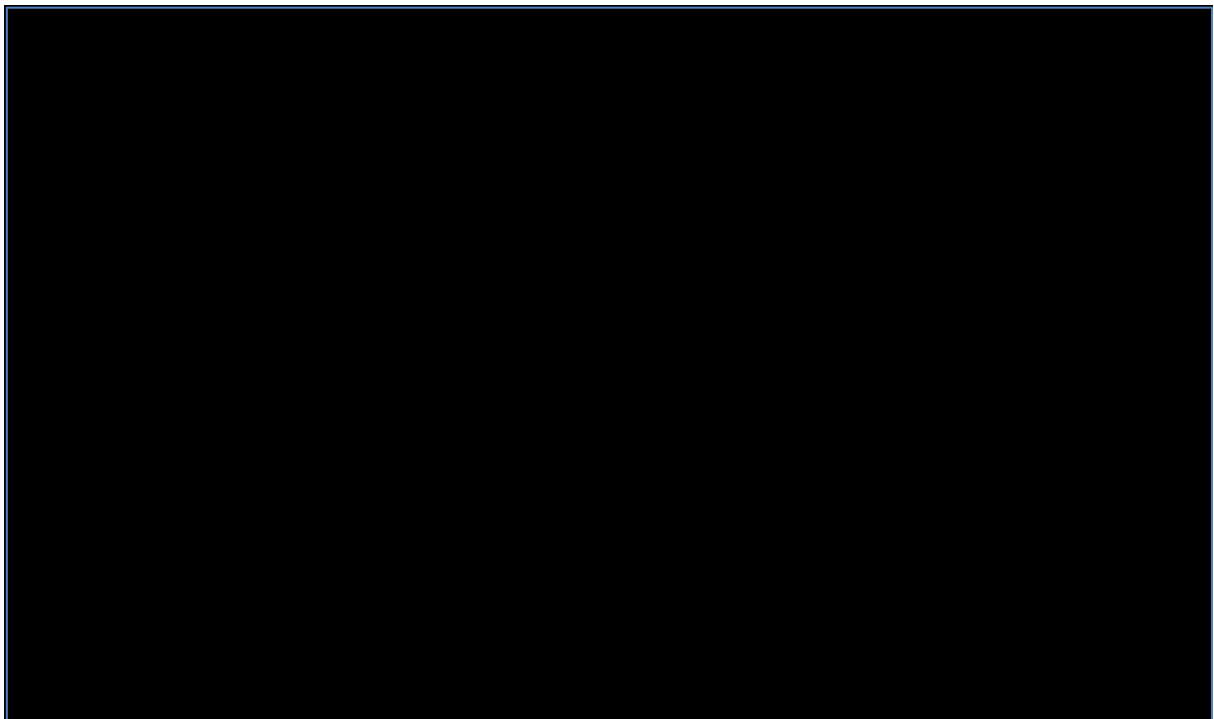
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 19. Metaanaliza odsetka żywych urodzeń; CET (flex, multiple) vs GnRH-a (długi protokół).



[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



Lp	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Data rozpoczęcia leczenia	Data zakończenia leczenia	Czas trwania leczenia	Leczenie
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

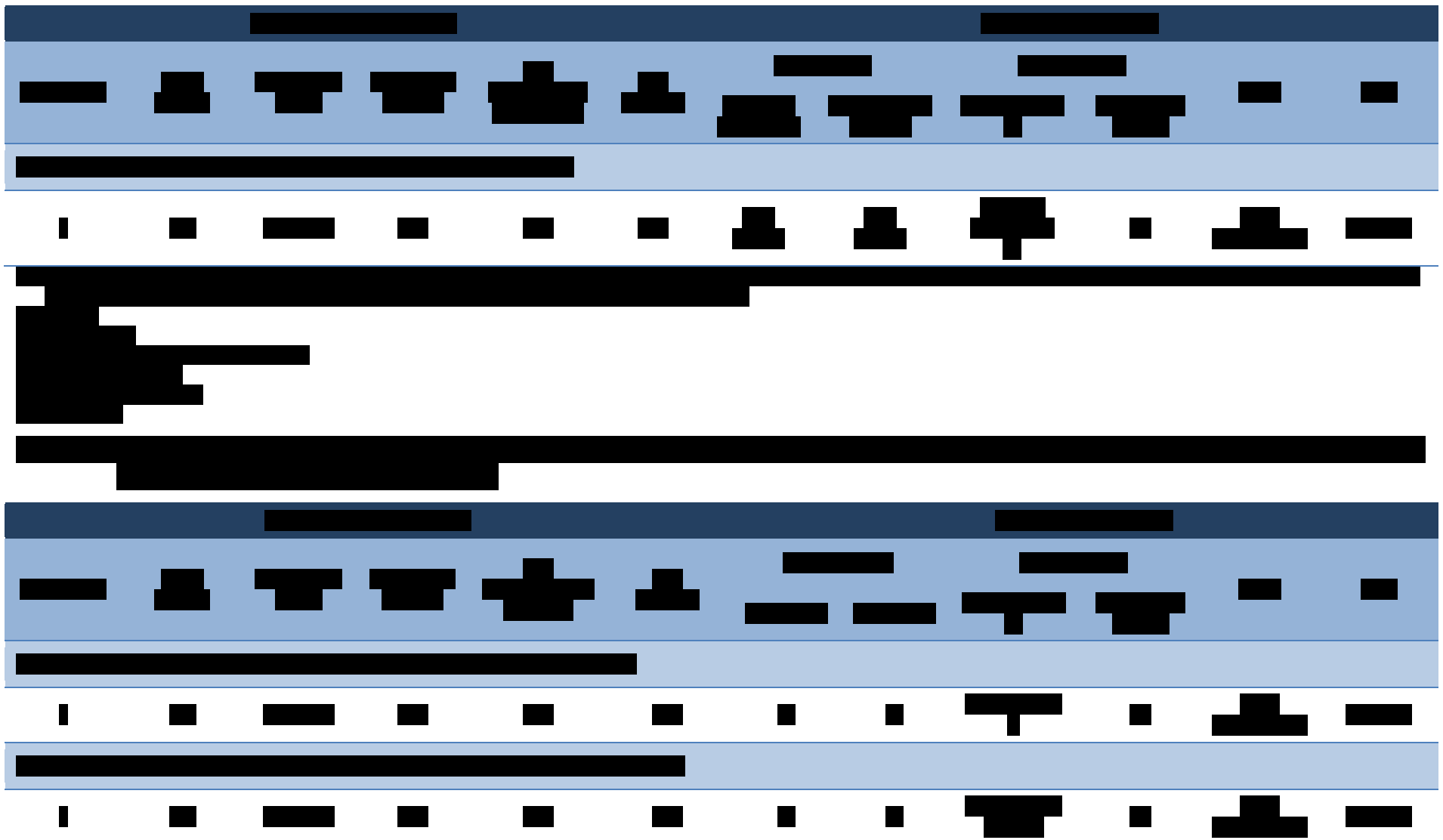
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

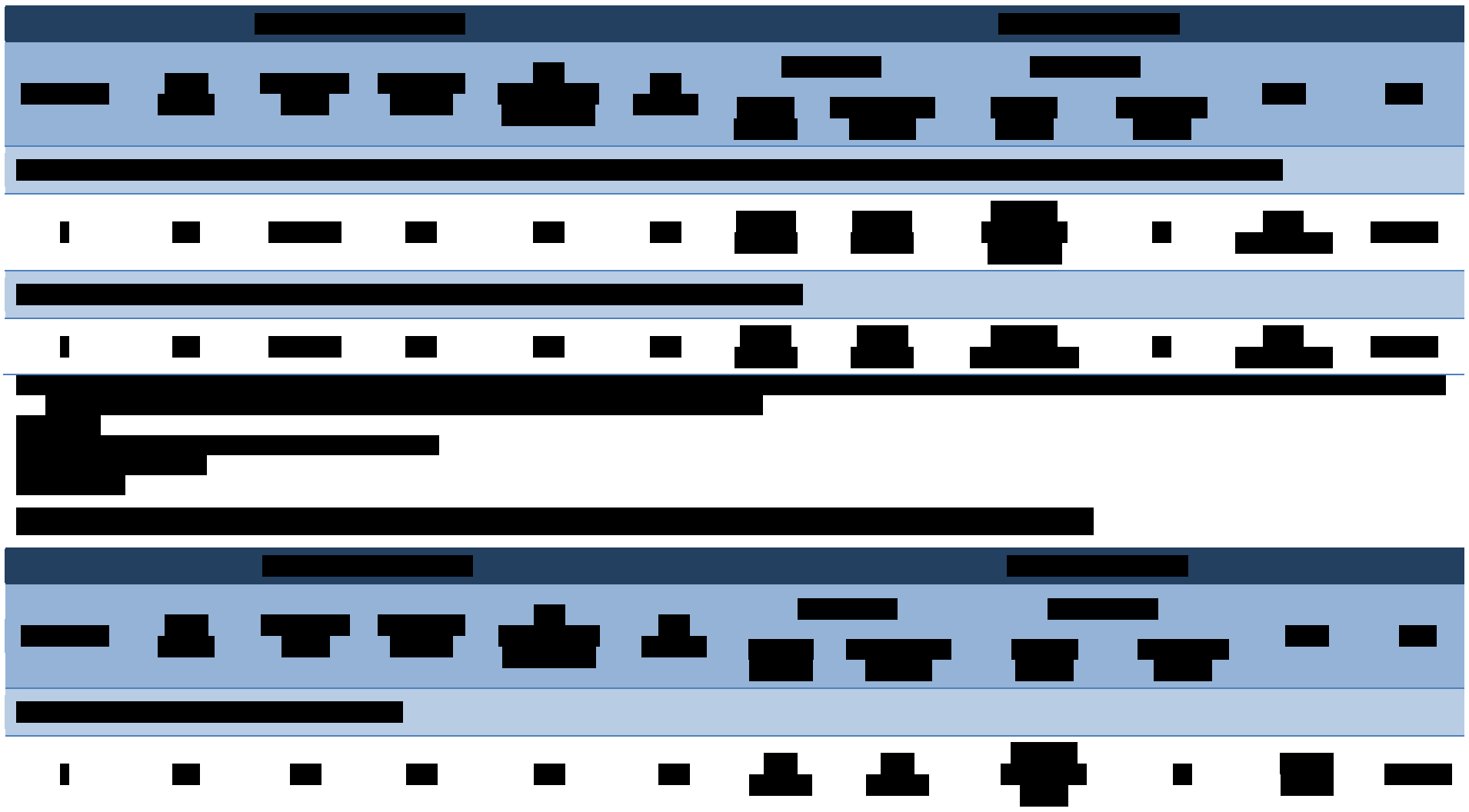
[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines 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]											



1.15. Dyskusja

W Polsce od 2013 roku dostępny jest „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” (MZ 20/03/2013), który ma na celu umożliwienie korzystania z procedury zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, z ang. *in vitro fertilization*) niepłodnym parom. Niepłodność zdefiniowana jest jako brak możliwości zajścia w ciążę po roku utrzymywania regularnych stosunków płciowych. Istnieje szereg znanych przyczyn niepłodności, po stronie kobiet są to nieprawidłowości związane z funkcją jajnika, jajowodami, macicą, a także endometrioza, nosicielstwo chorób zakaźnych, późny wiek decydowania się na rodzicielstwo, przyczyny psychogenne lub jatrogenne, a po stronie mężczyzn – zaburzenia w liczbie, morfologii lub jakości plemników, zaburzenia we współżyciu płciowym i ejakulacji. Jednak u około 20% par nie można ustalić przyczyny niepłodności.

Zapłodnienie pozaustrojowe (IVF) jest jedną z technik wspomaganego rozrodu (ART, z ang. *assisted reproductive technology*), które definiowane są ogólnie jako techniki wymagające biotechnologicznej manipulacji zarówno komórką jajową, jak i plemnikiem. Oprócz technik ART stosuje się szereg mniej skomplikowanych metod, takich jak zachowawcze leczenie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne, czy inseminacja domaciczna (IUI, z ang. *intrauterine insemination*). W państwach członkowskich Unii Europejskiej procedury wspomaganego rozrodu (ART) są w różnym stopniu refundowane. Obecnie w Polsce w ramach Programu finansowane ze środków publicznych są elementy IVF dotyczące części klinicznej (badania laboratoryjne, badania dodatkowe) oraz biotechnologicznej (pobranie komórek jajowych, zapłodnienie pozaustrojowe, hodowla zarodków, transfer zarodków do macicy, przechowywanie zarodków). Nie jest jednak refundowana farmakologiczna stymulacja jajników, poprzedzająca pobranie oocytów dla celów IVF, której wysokie koszty stanowią znaczącą część ceny całego procesu wspomaganego rozrodu. Objęcie refundacją takich leków jak cetrotoreliks znacznie zmniejszyłoby więc koszt całej procedury, a tym samym stała by się dostępna dla większej populacji.

Z Programu mogą skorzystać pary z udokumentowaną bezwzględna niepłodnością, lub nieskutecznym leczeniem niepłodności trwającym przynajmniej 12 miesięcy (u kobiet ≥ 35 . roku życia 6 miesięcy). W związku ze znacznym obniżaniem płodności wraz z wiekiem kobiet, z Programu mogą skorzystać jedynie pacjentki poniżej 40. roku życia. Według krajowych ekspertów przyjmuje się, że w Polsce około 15 tys. par może wymagać zastosowania procedury ART.

W zależności od zastosowanych leków, istnieją różne protokoły kontrolowanej stymulacji jajników (COH, z ang. *controlled ovarian stimulation*). W praktyce klinicznej wykorzystuje się protokoły z agonistą (długi lub krótki protokół stymulacji) lub antagonistą GnRH – do tej ostatniej grupy leków należy ocenić w niniejszym raporcie cetrotoreliks. Ogółem ich działanie polega na zahamowaniu wydzielania

hormonów płciowych przez przysadkę (wyciszenie przysadki), następnie stymulacji hormonalnej jajników (za pomocą gonadotropin) w celu zapoczątkowania procesu dojrzewania pęcherzyków foliularnych i ostatecznie wywołaniu owulacji oraz pobraniu dojrzałych oocytów. Wybór protokołu zależy od różnych czynników i pozostaje w kwestii lekarza prowadzącego. Według badań ankietowych, obecnie w Polsce najczęściej stosowany jest długi protokół stymulacji z agonistą GnRH.

Celem niniejszego raportu była ocena efektywności klinicznej cetoreliksu podawanego w protokole kontrolowanej stymulacji jajników. Ocena miała niestandardowy charakter, ponieważ potencjalne komparatory (inne leki wchodzące w skład schematów hiperstymulacji jajników) również nie są obecnie refundowane. Po uzgodnieniach z AOTM (AOTM 2013), oraz analizując inne raporty dotyczące oceny leków wchodzących w skład protokołów hiperstymulacji, jako komparator przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na dużą liczbę badań, analizę zawężono do najbardziej wiarygodnych metodologicznie prób klinicznych – badań z randomizacją.

Uwzględniono kilka możliwych schematów podania cetoreliksu: schemat *fixed*, gdzie lek ten wprowadzano ustalonego dnia cyklu, bez względu na wielkość pęcherzyka; schemat *flexible*, gdzie cetoreliks wprowadzano po zaobserwowaniu pęcherzyka określonej wielkości (schemat zależny od odpowiedzi jajników na stymulację); ponadto cetoreliks może być podawany w pojedynczej (*single dose*) lub wielokrotnej (*multiple dose*) dawce – w badaniach najczęściej podawano wielokrotną dawkę. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla cetoreliksu (*ChPL Cetrotide 2013*) zaleca dawkowanie *fixed*, [REDACTED]

[REDACTED] W większości badań dzień stymulacji wprowadzenia cetoreliksu do terapii jest podobny w schemacie *fixed* i *flexible* – różnica średnio 1,2-1,4 dnia (*Escudero 2004, Ludwig 2002*).

W przeprowadzonym systematycznym wyszukiwaniu w bazach informacji medycznych zidentyfikowano 18 badań RCT, które włączono do niniejszej analizy. Odnalezione badania opisywano w podziale na różne grupy porównań, wyodrębnione ze względu na stosowane schematy leczenia. Ponieważ odnalezione badania prezentowały bardzo wiele punktów końcowych, niekoniecznie użytecznych dla niniejszej analizy, ograniczono się do zaprezentowania najbardziej istotnych z klinicznego punktu widzenia wyników, czyli punktów końcowych umożliwiających ocenę powodzenia procedury stymulacji (liczba uzyskanych oocytów oraz ryzyko związane z terapią – OHSS, przerwanie cyklu stymulacji),

oraz oceniających powodzenie całej procedury ART (ciążę, poronienia oraz żywe urodzenia), a także zużycie leków na podstawie którego można wnioskować o kosztach całej terapii.

Jak już było wspomniane, odnaleziono jedno badanie RCT, w którym cetoreliks (dawka pojedyncza, schemat *flexible*) [REDACTED]. W badaniu tym wykazano podobną skuteczność obu schematów leczenia we wszystkich założonych punktach końcowych; leki charakteryzowały się również podobnym profilem bezpieczeństwa (nie stwierdzono różnic w częstości i rodzaju raportowanych AEs).

W porównaniu do [REDACTED] stosowanie cetoreliksu (dawkowanie wielokrotne) podawanego w schemacie *fixed* oraz *flexible* wiązało się ze znamionym skróceniem czasu stymulacji jajników gonadotropinami, a co za tym idzie zmniejszeniem ich zużycia. W analizowanych badaniach nie podano natomiast bezpośrednio zużycia [REDACTED], jednak biorąc pod uwagę specyfikę długiego protokołu podawania [REDACTED] zużycie tego leku będzie większe, gdyż jest wprowadzany w poprzednim cyklu menstruacyjnym (około tygodnia przed rozpoczęciem miesiączki i wprowadzeniem gonadotropin), natomiast cetoreliks wprowadza się już po rozpoczęciu stymulacji gonadotropinami (zarówno [REDACTED] jak i cetoreliks podaje się do końca stymulacji). W ocenie skuteczności takiej terapii obserwowano istotnie statystycznie mniej uzyskiwanych oocytów (w tym dojrzałych) u pacjentek z grupy cetoreliksu, jednak nie przekładało się to na odsetek ciąż klinicznych oraz żywych urodzeń, które nie różniły się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Nie wykazano też różnic w liczbie poronień oraz liczbie ciąż mnogich (które są zjawiskiem niepożądanym w przebiegu procedur ART). Ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS, z ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*) było zbliżone w przypadku zastosowania cetoreliksu bądź tryptoreliny i nie odnotowano znamionnych różnic w częstości występowania OHSS pomiędzy rozpatrywanymi grupami. Należy jednak uwzględnić, że z powodu ograniczeń odnośnie komparatora (włączano badania jedynie z [REDACTED]), została zmniejszona moc statystyczna oceny. W części odnalezionych przeglądów systematycznych autorzy zwracali uwagę na znamionnie niższe ryzyko wystąpienia OHSS w przypadku zastosowania antagonistów GnRH w porównaniu do protokołu długiego z agonistami (Al-Inany 2011, Mancini 2011).

Porównanie cetoreliksu podawanego w schemacie *flexible* (dawki wielokrotne) z [REDACTED] [REDACTED] w ramach krótkiego protokołu nie przyniosło istotnych różnic w zakresie zużycia gonadotropin w poszczególnych schematach, jednak stwierdzono istotne statystycznie wyniki w liczbie podań poszczególnych analogów GnRH – schemat z cetoreliksiem wymagał znamionnie mniej iniekcji analogu, niż krótki schemat z [REDACTED]. Ocena skuteczności procedury stymulacji nie wykazała istotnych statystycznie różnic w kontekście takich punktów końcowych jak liczba uzyskanych oocytów oraz

ryzyko wystąpienia OHSS. Natomiast w przypadku dalszych etapów oceny procedury ART, takich jak liczba ciąż klinicznych, stwierdzono istotne różnice na korzyść cetrotreliksu w przeliczeniu na liczbę kobiet poddanych procedurze hiperstymulacji, przy czym różnice te straciły istotność uwzględniając liczbę kobiet z transferem zarodka. Natomiast porównanie cetrotreliksu (dawki wielokrotne, schemat *fixed*) z agonistą GnRH w krótkim protokole obecne było tylko w jednym badaniu, w którym stymulację wykonywano u kobiet będących dawczyniami (*donors*) oocytów, a zapłodnione komórki jajowe transferowano do biorceń (*embryo recipients*). Takie podejście nie kwalifikuje się w polskim Programie Leczenia Niepłodności (który wyklucza pary, z brakiem możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów), jednak nie jest wykluczane w *ChPL Cetrotide*. W badaniu tym nie wykazano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie skuteczności klinicznej oraz ryzyka wystąpienia OHSS. Liczba dni podawania cetrotreliksu była istotnie mniejsza w porównaniu do liczby dni stosowania [REDACTED]. Natomiast zużycie gonadotropin u pacjentek otrzymujących cetrotreliks było istotnie większe, przy braku różnic w liczbie dni stymulacji, należy jednak zaznaczyć, że początkowa dawka gonadotropin w grupie [REDACTED] została obniżona aby zapobiec efektowi *flare-up*.

Ze względu na sposób podawania leków stosowanych w procedurze ART, analogów GnRH (cetrotreliks, [REDACTED] i gonadotropin, które administruje się w postaci iniekcji (podskórnej lub domięśniowej), oprócz działań niepożądanych standardowo monitorowanych w ramach analizy bezpieczeństwa, ważna jest ocena działań niepożądanych związanych z miejscem podania leku. Tylko w dwóch spośród 15 odnalezionych badań przedstawiono ocenę bezpieczeństwa cetrotreliksu. W badaniach tych AEs w miejscu iniekcji nie były częste i przeważnie miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ogółem działania niepożądane występowały u stosunkowo niedużego odsetka pacjentek i nie stwierdzono różnic wobec drugiego antagonisty ocenianego w analizie – [REDACTED]. Pomimo przedstawienia bezpieczeństwa jedynie w dwóch badaniach, w większości ocenianych prób klinicznych oceniono punkty końcowe mogące świadczyć o bezpieczeństwie stosowania terapii, takie jak ryzyko wystąpienia OHSS oraz niepowodzenia procedury stymulacji.

Rozpatrując populacje uwzględnione we włączonych badaniach pod względem zgodności z kryteriami selekcji przyjętymi w polskim Programie Leczenia Niepłodności, można stwierdzić że opisywane próby kliniczne oceniały leki w populacji zgodnej z tymi kryteriami. Wyjątkiem było jedno badanie porównujące cetrotreliks w schemacie *fixed (multiple)* z [REDACTED] podawaną w krótkim protokole, gdzie obecne były dawczynie oocytów poddawane stymulacji hormonalnej oraz biorceń zarodków nie poddane COH. Pomimo dużej zgodności, populacje uwzględnione w badaniach klinicznych mogą nie uwzględniać specyficznych grup dopuszczonych do programu, takich jak chore z PCOS lub z en-

dometriozą, które w większości analizowanych badań były wykluczane na etapie selekcji (populacje te oceniano w pojedynczych badaniach). W badaniach uczestniczyło najwięcej par, u których przyczynę niepłodności stanowił czynnik męski, czynnik jajowodowy lub gdzie niepłodność była niewyjaśnionego pochodzenia.

1.16. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- ocenie poddano efektywność kliniczną cetoreliksu w odniesieniu do istniejącej praktyki klinicznej, ze względu na brak refundowanych technologii w tym wskazaniu, wśród komparatorów uwzględniono technologie nier refundowane, ale które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię;
- ocenę oparto na badaniach klinicznych z randomizacją, które jednak miały umiarkowaną jakość, tylko w jednym z nich zastosowano zaślepienie;
- ocenę cetoreliksu przeprowadzono w populacji zgodnej ze wskazaniami ChPL, zaznaczano jednak badania oceniające populację niezgodną z kryteriami Programu Leczenia Niepłodności. W jednej z włączonych prób klinicznych (*Bodri 2006*) uwzględniono właśnie taką populację – dawczyni oocytów oraz biorczynie zarodków. Ponadto podejście to ograniczało możliwość interpretacji wyników tej próby, gdyż dawczyni poddane stymulacji były zdrowymi kobietami (bez zaburzeń płodności), co mogło przekładać się na wynik COH, natomiast biorczynie nie były stymulowane hormonalnie, co z kolei mogło się przekładać na liczbę ciąż i poronień;
- ze względu na ograniczenie odnośnie komparatorów (██████████) ocena częstości OHSS była możliwa tylko dla organicznej liczby badań. Część autorów przeglądów systematycznych, włączających większą liczbę badań sugeruje znamienne niższe ryzyko OHSS przy zastosowaniu antagonistów GnRH w porównaniu do protokołu długiego z agonistami (*Al-Inany 2011, Mancini 2011*);
- w jedynym odnalezionym badaniu porównującym cetoreliks z innym antagonistą GnRH (██████████) cetoreliks podawano w schemacie *flexible* (zależnym od odpowiedzi), co jest niezgodne z *ChPL Cetrotide 2013*, gdzie zaleca się rozpoczęcie stosowania leku w 5. lub 6. dniu stymulacji (schemat *fixed*);
- w odnalezionych badaniach klinicznych stosowano różne schematy podawania cetoreliksu: (1) ze względu na sposób dawkowania – w dawce pojedynczej (*single dose*, 3 mg jednorazowo) lub w dawce wielokrotnej (*multiple dose*, 0,25 mg w poszczególnych dniach, dawka wnioskowana do refundacji) oraz (2) ze względu na moment rozpoczęcia podawania antagonisty GnRH – sztywno w 5. lub 6. dniu stymulacji (*fixed*, opisany w charakterystyce produktu leczniczego *Cetrotide*) lub w momencie osiągnięcia przez wiodący pęcherzyk średnicy ≥ 14 mm (*flexible*, stosowany również w praktyce klinicznej). Aby nie ograniczać dostępnych danych klinicznych w analizie uwzględniono wszystkie potencjalne schematy dawkowania, ale dodatkowo przeprowadzono ich porównanie na podstawie odnalezionych w przeglądzie systema-

tycznym 4 badań klinicznych z randomizacją bezpośrednio je oceniających (*Escudero 2004, Kolibianakis 2011, Lee 2005, Ludwig 2002*). Należy uwzględnić, że:

- porównanie dawkowania cetrotreliksu w schemacie *single vs multiple* wskazuje (zarówno *fixed* i *flexible*), na wyższe zużycie gonadotropin, przy braku różnic w skuteczności klinicznej (ryzyko OHSS, liczba oocytów, częstość zapłodnień i implantacji zarodków, prawdopodobieństwo ciąży) (*Lee 2005, Ludwig 2002*). Zastosowanie dawki pojedynczej nie wpływa na zwiększenie skuteczności klinicznej cetrotreliksu, prowadząc jedynie do jego większego zużycia antagonisty GnRH (1,15 mg [*flexible*] – 1,7 mg [*fixed*] cetrotreliksu w przypadku dawek wielokrotnych versus 3,1 mg w schemacie *single dose*) (*Ludwig 2002*);
- porównanie schematów *fixed vs flexible* wskazuje na mniejszą liczbę uzyskiwanych oocytów, co, przy stosunkowo wysokiej średniej liczbie oocytów w obu schematach, nie przekłada się jednak na różnice w odsetku zapłodnień i prawdopodobieństwo ciąży oraz ryzyko poronienia (*Escudero 2004, Kolibianakis 2011 i Ludwig 2002*). Ponadto w schemacie *flexible* moment rozpoczęcia podania cetrotreliksu w porównaniu do schematu *fixed* różni się tylko o średnio 1,2-1,4 dnia (*Escudero 2004, Ludwig 2002*);
- ocenę bezpieczeństwa potraktowano w analizowanych badaniach w sposób ograniczony, informacje o poszczególnych działaniach niepożądanych przedstawiono jedynie w dwóch próbach, ale w publikacjach podawano informacje o ryzyku wystąpienia OHSS oraz częstości przerywania cyklu COH (*cancellation rate*).

1.17. Wnioski końcowe

Cetoreliks, antagonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący, kontrolując wydzielanie endogennych gonadotropin opóźnia wyrzut LH i zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Cetoreliks stosowany jako antagonistą GnRH w protokole hiperstymulacji jajników wraz z egzogennymi gonadotropinami jest równie skuteczny klinicznie i bezpieczny jak drugi stosowany w polskich warunkach antagonistą [REDACTED]. Porównanie do protokołów stymulacji z użyciem agonisty GnRH [REDACTED] w tym zwłaszcza protokołu długiego, wskazuje na mniejsze zużycie gonadotropin i skrócenie czasu stymulacji, co obok oszczędności może także wpływać na mniejsze ryzyko zespołu nadmiernej stymulacji jajników, odnotowane w części przeglądów systematycznych. Obserwowane różnice w liczbie zebranych oocytów, ze względu na wysokie średnie wartości w obu grupach, nie prowadzą do różnic w prawdopodobieństwie zapłodnienia, implantacji zarodka czy ostatecznie wystąpienia ciąży i urodzenia żywego.

Cetoreliks charakteryzuje dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są łagodne i przemijające reakcje w miejscu iniekcji.

2. Piśmiennictwo

- Aestimo 2013** Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R. Leczenie niepłodności w Polsce. Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych. Kraków 2013.
- Aestimo APD 2013** Kaczor M, Wójcik R, Niewiara Ł. Cetrotide® (cetoreliks) w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, po której następuje pobranie oocytów i zastosowanie technik wspomaganego rozrodu - Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2013, Wersja 1.0, ostatnia aktualizacja: 13.12.2013.
- Akman 2001** Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. Human reproduction. 2001;16:868-870.
- Al-Inany 2011** Al-Inany Hesham G, Youssef Mohamed AFM, Aboulghar M, Broekmans Frank J, Sterenburg Monique D, Smit Janine G, Abou-Setta Ahmed M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub3
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM 2013** Sposób oceny wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków wspomagających leczenie niepłodności. AOTM-OT-0763-18(2)/AB_AZa/2013 z dnia 02 sierpnia 2013 r.
- Benschop 2010** Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman Maas J. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;DOI: 10.1002/14651858.CD008571.pub2.
- Bodri 2006** Bodri D, Venaev V, Guillen JJ, Vidal R, Figueras F, Coll O. Comparison between a GnRH antagonist and a GnRH agonist flare-up protocol in oocyte donors: a randomized clinical trial. Human Reproduction. 2006;21(9):2246-2251.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- Brelik 2004** Brelik P, Kurzawa R, Baczkowski, Sienkiewicz R, Glabowski W. Assessment of the predictive value of LH levels in IVF cycles stimulated with GnRH antagonists and agonists. Human Reproduction. 2004;19:i62.
- Cheung 2005** Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, Haines CJ. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. Human reproduction. 2005;20:616-621.
- ChPL Cetrotide 2013** Cetrotide -EMA/H/C/000233 -N/0043. Cetrotide. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 28 sierpnia 2013 r.
Dostępne online pod adresem:
[163](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000233/human_med_000695.jsp&mid=WC0b01ac058001d124Data ostatniego dostępu: 18 grudnia 2013 r.</p>
<p>Cook 1997 Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.</p>
<p>De Placido 2006 De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. Fertil Steril 2006;85:247-250.</p>
</div>
<div data-bbox=)

- Depalo 2009** Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, Trerotoli P, Masciandaro P, Selvaggi L. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for invitro fertilisation and embryo transfer. *Gynecological Endocrinology*. 2009; 25(5):328-334.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Cetrotide (cetorelix). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000233/human_med_000695.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
Data ostatniego dostępu: 28.01.2014 r.
- Escudero 2004** Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril*. 2004;81:562-6.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20140102/substance/CETRORELIX.pdf>.
Data ostatniego dostępu: 28.01.2014 r.
- FDA 2008** Food and Drug Administration. Cetrotide 0,25 mg and 3 mg (cetorelix acetate for injection). Dostępne on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021197s010lbl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 28.01.2014 r.
- Fornaro 2007** Fornaro F, Cobellis L, Mele D, Tassou A, Badolati B, Sorrentino S, De Lucia D, Colacurci N. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist/recombinant follicle-stimulating hormone versus gonadotropin-releasing hormone antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone on follicular fluid levels of adhesion molecules during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2007;87(1):39-47.
- Franco 2006** Franco Jr JG, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Cornicelli J, Cavagna M, Oliveira JBA. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: A meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;13(5):618-627.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hohmann 2003** Hohmann FP, Macklon NS and Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:166-173.
- Ibrahim 2011** Ibrahim ZM, Youssef HYM, Elbially MM, Farrag MM. Micro-dose flare-up gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist vs. flexible gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol in patient with poor ovarian reserve. *Middle East Fertility Society Journal*. 2011;16(4):272-277.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Khalaf 2010** Khalaf M, Mittre H, Levallet J, Hanoux V, Denoual C, Herlicoviez M, Bonnamy P-J, Benhaim A. GnRH agonist and GnRH antagonist protocols in ovarian stimulation: differential regulation pathway of aromatase expression in human granulosa cells. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(1):56-65.
- Kim 2004** Kim CH, Van Thillo G, Lombardi E, Bisioli C, Diradourian M, et al. Reproductive performance in second IVF cycles treated with use of either GnRH antagonists (-antag) vs

- GnRH agonists (-ag) after failure with long protocols with GnRH agonists: a prospective randomized trial. *Fertility and Sterility*. 2004;82 Suppl:233-4.
- Kim 2009** Kim CH, Jeon GH, Cheon YP, Jeon I, Kim SH, et al. Comparison of GnRH antagonist protocol with Or without oral contraceptive pill pretreatment and GnRH agonist low-dose long protocol in low responders undergoing IVF/intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*. 2009;92(5):1758-60.
- Kolibianakis 2006** Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):651-671.
- Kolibianakis 2011** Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, Papanikolaou E, Tarlatzis BC. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2011;95(2):558-562.
- Kurzawa 2008** Kurzawa R, Ciepliela P, Baczkowski T, Safranow PB. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25:365-374.
- Lee 2005** Lee TH, Wu MY, Chen HF, Chen MJ, Ho HN, Yang YS. Ovarian response and follicular development for single-dose and multiple-dose protocols for gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1700-1707.
- Loutradis 2004** Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, Milingos S, Antsaklis A and Michalas S. A modified gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. *Fertil Steril*. 2004;82:1446-1448.
- Ludwig 2002** Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002;17:2842-2845.
- Maldonado 2013** Maldonado LGL, Franco JG Jr, Setti AS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Cost-effectiveness comparison between pituitary down-regulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist short regimen on alternate days and an antagonist protocol for assisted fertilization treatments. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1615-1622.
- Mancini 2011** Mancini F, Tur R, Martinez F, Coroleu B, Rodriguez I, Barri PN. Gonadotropin-releasing hormone-antagonists vs long agonist in in-vitro fertilization patients with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(3):150-155.
- Marci 2005** Marci R, Caserta D, Dolo V, et al. GnRH-ant in IVF poorresponder patients: results of a randomized trial. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;11:189-193.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Moon 2009** Moon JW, Kim CH, Ahn JW, Kim SR, Jeon GH, et al. GnRH antagonist multiple-dose protocol during early, late follicular phase is effective in women with PCOS undergoing IVF-ET regardless of bmi. *Mol. Hum. Reprod*. 2009;24:i120.
- Moshin 2007** Moshin V, Croitor M, Hotineanu A, GnRH antagonist versus long GnRH agonists protocol in PCOS patients undergoing IVF treatment. Abstracts of the 23rd Annual Meeting of the ESHRE, Lyon, France 2007;22 Suppl 1:i121.
- MZ 02/04/2012** 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.

- MZ 20/03/2013** Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016. Warszawa 20 marca 2013 r.
Dostępne online po adresem:
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_leczenienieplodnosi_20032013.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 grudnia 2013 r
- Olivennes 2000** Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertility and sterility*. 2000;73:314-320.
- Pabuccu 2007** Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2007;88(4):832-839.
- Pundir 2012** Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: Do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online*. 2012;24(1):6-22.
- Wilcox 2005** Wilcox J, Potter D, Moore M, Ferrande L, Kelly E. Prospective, randomized trial comparing cetorelix acetate and ganirelix acetate in a programmed, flexible protocol for premature luteinizing hormone surge prevention in assisted reproductive technologies. *Fertility and sterility*. 2005;84:108-117.
- Ye 2009** Ye H, Huang G, Zeng P, Pei L. IVF/ICSI outcomes between cycles with luteal estradiol (E2) pre-treatment before GnRH antagonist protocol and standard long GnRH agonist protocol: a prospective and randomized study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2009;2(3):105–11.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

3.3. Badania pierwotne wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Wyszukiwanie do 26 sierpnia 2013 roku.

Acevedo B, Sanchez M, Gomez JL, Cuadros J, Ricciarelli E, Hernandez ER. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertil Steril*. 2004;82(2):343-347.

Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2000;15(10):2145-2147.

Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2001;16(5):868-870.

Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: Results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelein. *Human Reproduction*. 2000;15:526-531.

Aletebi F. Comparing gonadotrophin-releasing hormone agonists or gonadotrophin-releasing hormone antagonists in poor responder in IVF. *Middle East Fertility Society Journal*. 2007;12:123-127.

Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, Volpes A. GnRH antagonist-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2007;22(1):101-108.

Bahçeci M, Ciray HN, Karagenc L, Ulug U, Bener F. Effect of oxygen concentration during the incubation of embryos of women undergoing ICSI and embryo transfer: A prospective randomized study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;11(4):438-443.

Bahceci M, Ulug U, Ben-Shlomo I, Erden HF, Akman MA. Use of a GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation for assisted conception in women with polycystic ovary disease: a randomized, prospective, pilot study. *J Reprod Med*. 2005;50(2):84-90.

Bahçeci M, Ulug U, Tosun S, Erden HF, Bayazit N. Impact of coasting in patients undergoing controlled ovarian stimulation with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetorelix. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1523-1525.

Baltaci V, Ayvaz OU, Unsal E, Akta Y, Baltac A, Turhan F, Ozcan S, Sonmezer M. The effectiveness of intracytoplasmic sperm injection combined with piezoelectric stimulation in infertile couples with total fertilization failure. *Fertility and Sterility*. 2010;94(3):900-904.

Barraud-Lange V, Sifer C, Pocate K, Ziyat A, Martin-Pont B, Porcher R, Hugues JN, Wolf JP. Short gamete co-incubation during in vitro

Nieodpowiedni komparator – ocena częstości implantacji zarodków i ciąży u pacjentek otrzymujących protokół COH z cetoreliksem i rFSH w porównaniu takim samym protokołem, w którym podawano dodatkowo rLH

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej stosowano protokół COH zawierający wyłącznie gonadotropiny, bez analogów GnRH (protokół niezgodny z praktyką kliniczną w Polsce)

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w krótkim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano busereleinę w długim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano agonistę GnRH, nie sprecyzowano jednak nazwy substancji czynnej ani handlowej

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej stosowano protokół COH zawierający wyłącznie gonadotropiny, bez analogów GnRH (protokół niezgodny z praktyką kliniczną w Polsce)

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano wpływ warunków inkubacji oocytów na skuteczność zapłodnienia metodą ICSI u pacjentek otrzymujących protokół COH z cetoreliksem lub GnRH-a; randomizacja przeprowadzona do warunków inkubacji oocytów (grupa ze stężeniem O₂ 5% vs 20%); brak danych dotyczących efektywności klinicznej COH

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w długim protokole

Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano wpływ aktywacji piezoelektrycznej na skuteczność zapłodnienia metodą ICSI u pacjentek otrzymujących protokół COH z cetoreliksem lub GnRH-a; randomizacja przeprowadzona do grupy z lub bez aktywacji piezoelektrycznej po ICSI; brak danych dotyczących efektywności klinicznej COH

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomi-

fertilization decreases the fertilization rate and does not improve embryo quality: A prospective auto controlled study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2008;25(7):305-310.

Berardelli R, Gianotti L, Karamouzis I, Picu A, Giordano R, D'Angelo V, Zinnà D, Lanfranco F, Ghigo E, Arvat E. Effects of cetorelix, a GnRH-receptor antagonist, on gonadal axis in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2011; 27:753-758;DOI: 10.3109/09513590.2010.526661

Bosch E, Escudero E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Serum luteinizing hormone in patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone and its relationship with cycle outcome. *Fertility and Sterility*. 2005;84(5):1529-1532.

Cantineau AEP, Cohlen BJ, Klip H, Heineman MJ. The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles with mild ovarian hyperstimulation does not increase live birth rates a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Human Reproduction*. 2011;26(5):1104-1111.

Cedrin-Durnerin I, Grange-Dujardin D, Laffy A, Parneix I, Massin N, Galey J, Theron L, Wolf JP, Conord C, Clement P, Jayot S, Hugues JN. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2004;19(9):1979-1984.

Checa MA, Prat M, Robles A, Carreras R. Use of gonadotropin-releasing hormone antagonists to overcome the drawbacks of intrauterine insemination on weekends. *Fertil Steril*. 2006;85(3):573-577.

Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, Haines CJ. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005;20(3):616-621.

Choi YS, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Choi YM, Kim JG, Moon SY, Kim SH. Comparison of follicular fluid IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-4 and PAPP-A concentrations and their ratios between GnRH agonist and GnRH antagonist protocols for controlled ovarian stimulation in IVF-embryo transfer patients. *Hum Reprod*. 2006;21(8):2015-2021.

Cota AM, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Silva LF, Nicoletti A, Cavagna M, Baruffi RL, Franco JG, Jr. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocyte morphology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:33.

Davar R, Rahsepar M, Rahmani E. A comparative study of luteal estradiol pre-treatment in GnRH antagonist protocols and in micro dose flare protocols for poor-responding patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;287(1):149-153.

Dayal MB, Frankfurter D, O'Hern C, Peak D, Dubey A, Gindoff PR. The use of lead follicle diameter to initiate gonadotropin-releasing hormone antagonist does not affect in vitro fertilization clinical pregnancy, implantation, or live birth rates: a prospective, randomized study. *Fertility and Sterility*. 2009;92(6):2047-2049.

de Klerk C, Heijnen EMEW, Macklon NS, Duivenvoorden HJ, Fauser BCJM, Passchier J, Hunfeld JAM. The psychological impact of mild ovarian stimulation combined with single embryo transfer compared with conventional IVF. *Human Reproduction*. 2006;21(3):721-727.

zacji

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej stosowano protokół COH wyłącznie z gonadotropinami, bez analogów GnRH (protokół niezgodny z praktyką kliniczną w Polsce)

Nieodpowiedni komparator – ocena protokołu COH z cetoreliksiem i rFSH w porównaniu z takim samym protokołem, w którym podawano dodatkowo rLH

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej stosowano protokół COH wyłącznie z gonadotropinami, bez analogów GnRH (protokół niezgodny z praktyką kliniczną w Polsce)

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano długi protokół z busereliną

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w długim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w krótkim protokole

Nieodpowiedni komparator – ocena protokołów COH z cetoreliksiem podawanym, gdy średnica wiodącego pęcherzyka wynosiła 10 mm w porównaniu z cetoreliksiem podawanym, gdy średnia pęcherzyka wynosiła 14 mm

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano stan psychiczny pacjentek otrzymujących COH z udziałem GnRH-ant (ganireliks lub cetoreliks) i transferem jednego zarodka w porównaniu z długim protokołem z GnRH-a i transferem dwóch zarodków; brak danych dotyczących efektywności klinicznej osobno dla cetoreliksu

de Klerk C, Macklon NS, Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Fauser BCJM, Passchier J, Hunfeld JAM. The psychological impact of IVF failure after two or more cycles of IVF with a mild versus standard treatment strategy. *Human Reproduction*. 2007;22(9):2554-2558.

De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertility and Sterility*. 2006;85(1):247-250.

Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. *Fertility and Sterility*. 2009;92(2):481-485.

Eijkemans MJC, Heijnen EMEW, de Klerk C, Habbema JDF, Fauser BCJM. Comparison of different treatment strategies in IVF with cumulative live birth over a given period of time as the primary endpoint: Methodological considerations on a randomized controlled non-inferiority trial. *Human Reproduction*. 2006;21(2):344-351.

Ergenoglu MA, Yeniel AO, Akdogan A, Goker ENT, Tavmergen E. The effects of GnRH analogs on serum and follicular fluid leptin levels and pregnancy outcomes in short protocols of assisted reproductive technology. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. 2012;13(2):91-97.

Ferrari B, Pezzuto A, Barusi L, Coppola F. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are increased during GnRH antagonist/FSH ovarian stimulation cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124(1):70-76.

Ferrari B, Pezzuto A, Barusi L, Coppola F. Gonadotropin-releasing hormone antagonists increase follicular fluid insulin-like growth factor-I and vascular endothelial growth factor during ovarian stimulation cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(6):289-296.

Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziell A, Strassburger D, El RR. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment - A comparative study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;12(1):27-32.

Garcia Velasco J, Isaza V, Vidal C, Landazabal A, Remohi J, Simon C, Pellicier A. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of gonadotropin-releasing hormone agonist versus antagonist (cetorelix). *Human Reproduction*. 2001;16:15-16.

Giampietro F, Sancilio S, Tiboni GM, Rana RA, Di Pietro R. Levels of apoptosis in human granulosa cells seem to be comparable after therapy with a gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist. *Fertil Steril*. 2006;85(2):412-419.

Giles J, Requena A, Garcia-Velasco JA, Pacheco A, Pellicer J, Pellicer A. GnRH analogue for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a pilot study. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1366-1369.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano poziom niepokoju i depresję u pacjentek po tygodniu od przerwania COH z udziałem GnRH-ant (ganireliks lub cetoreliks) w porównaniu z długim protokołem z GnRH-a; brak danych dotyczących efektywności klinicznej osobno dla cetoreliksu

Nieodpowiednia interwencja – cetoreliks podawany gdy średnica pęcherzyka wiodącego ≥ 15 mm, w dawce 0,125 mg, przez pierwsze 2 dni, później w dawce 0,25 mg/dzień (schemat dawkowania niezgodny z *ChPL Cetrotide 2013*)

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w długim protokole

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis protokołu badania RCT oceniającego protokół COH z udziałem GnRH-ant (ganireliks lub cetoreliks) i transferem jednego zarodka w porównaniu z długim protokołem z GnRH-a i transferem dwóch zarodków; brak danych dotyczących efektywności klinicznej COH

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena protokołów COH z cetoreliksiem lub GnRH-a; pacjentki włączano losowo do badania, natomiast przydział do grup nie był objęty randomizacją

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w długim protokole

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu COH z udziałem cetoreliksu lub GnRH-a na stężenie IGF-1 i VEGF w płynie pęcherzykowym u pacjentek opisanych w badaniu *Ferrari 2006* (włączonym w niniejszym raporcie; nie przedstawiono dodatkowych danych dotyczących efektywności klinicznej COH)

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano nafarelinę w długim protokole

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena stężenia estradiolu, progesteronu i testosteronu w dniu pobrania oocytów w podgrupie pacjentek otrzymujących COH z udziałem cetoreliksu lub GnRH-a w prospektywnym badaniu z grupą kontrolną, bez randomizacji

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano apoptozę komórek ziarnistych u pacjentek otrzymujących COH z udziałem cetoreliksu lub GnRH-a; brak danych dotyczących efektywności klinicznej protokołów COH

Nieodpowiednia interwencja – ocena zasadności kontynuowania analogów GnRH po podaniu hCG u pacjentek z ryzykiem wystąpienia OHSS; randomizacja przeprowadzona w dniu pobrania oocytów, do grupy z cetoreliksiem lub GnRH-a lub do grupy kontrolnej bez tych leków (we wszystkich grupach sto-

Gomez-Palomares JL, Acevedo-Martin B, Chavez M, Manzanares M, Ricciarelli E, Hernandez ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2008;89(3):620-624.

Graziano A, Caserta D, Piva I, Lo Monte G, Bordi G, Martini F, Tognon M, Marci R. The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(12):1604-1610.

Hosseini MA, Aleyasin A, Saeedi H, Mahdavi A. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(3):605-610.

Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD. Comparisons of different dosages of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist, short-acting form and single, half-dose, long-acting form of GnRH agonist during controlled ovarian hyperstimulation and in vitro fertilization. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(1):66-74.

Huirne JA, Hugues JN, Pirard C, Fischl F, Sage JC, Pouly JL, Obruca A, Braat DM, Loenen AC, Lambalk CB. Cetrorelix in an oral contraceptive-pretreated stimulation cycle compared with busserelin in IVF/ICSI patients treated with r-hFSH: a randomized, multicentre, phase IIIb study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2006;21:1408-1415 DOI:10.1093/humrep/del030

Hwang JL, Seow KM, Lin YH, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, Wu GJ, Huang SC, Chen CY, Chen PH, Tzeng CR. Ovarian stimulation by concomitant administration of cetrorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2004;19(9):1993-2000.

Jancar N, Virant-Klun I, Bokal EV. Serum and follicular endocrine profile is different in modified natural cycles than in cycles stimulated with gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertility and Sterility*. 2009;92(6):2069-2071.

Kahraman K, Berker B, Atabekoglu CS, Sonmezer M, Cetinkaya E, Aytac R, Satiroglu H. Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist flare-up protocol versus multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2437-2444.

Kaya A, Atabekoglu CS, Kahraman K, Taskin S, Ozmen B, Berker B, Sonmezer M. Follicular fluid concentrations of IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, VEGF, AMH, and inhibin-B in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation using GnRH agonist or GnRH antagonist. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;164(2):167-171.

Kim CH, Kim SR, Cheon YP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Minimal stimulation using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and recombinant human follicle-stimulating hormone versus GnRH antagonist multiple-dose protocol in low responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and*

sowano doustne środki przeciwbólowe lub nawadnianie w celu kontroli objawów OHSS); brak szczegółowego opisu oraz danych dotyczących efektywności klinicznej protokołów COH

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej stosowano protokół COH zawierający wyłącznie gonadotropiny, bez analogów GnRH (protokół niezgodny z praktyką kliniczną w Polsce)

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiednia interwencja – cetroreliks podawany gdy średnica pęcherzyka wiodącego ≥ 14 mm, w dawce 0,25 mg, przez 3 kolejne dni stymulacji rFSH (schemat stosowania cetroreliksu niezgodny z *ChPL Cetrotide 2013*)

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano długi protokół z bussereliną

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano długi protokół z bussereliną

Nieodpowiednia interwencja – cetroreliks podawany od 3. dnia cyklu menstruacyjnego, w dawce 0,25 mg/dzień; następnie w 4. dniu rozpoczęcie stymulacji hMG i zmniejszenie dawki cetroreliksu do 0,125 mg/dzień – do 9. dnia, później ponownie stosowano dawkę 0,25 mg/dzień (schemat dawkowania niezgodny z *ChPL Cetrotide 2013*)

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w krótkim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w krótkim protokole

Nieodpowiedni komparator – ocena protokołu COH z cetroreliksiem podawanym, gdy średnica pęcherzyka wiodącego wynosiła ≥ 16 mm w porównaniu cetroreliksiem podawanym, gdy pęcherzyk uzyskał średnicę 13-14 mm

Sterility. 2009;92(6):2082-2084.

Koichi K, Yukiko N, Shima K, Sachiko S. Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin (hCG) in a GnRH antagonist protocol. *J Assist Reprod Genet.* 2006;23(5):223-228.

Lavorato HL, Oliveira JB, Petersen CG, Vagnini L, Mauri AL, Cavagna M, Baruffi RL, Franco JG, Jr. GnRH agonist versus GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles with recombinant LH supplementation: DNA fragmentation and apoptosis in granulosa cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(1):61-65.

Lee JR, Kim SH, Kim SM, Jee BC, Ku SY, Suh CS, Choi YM, Kim JG, Moon SY. Follicular fluid anti-Mullerian hormone and inhibin B concentrations: comparison between gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist cycles. *Fertil Steril.* 2008;89(4):860-867.

Lee TH, Lin YH, Seow KM, Hwang JL, Tzeng CR, Yang YS. Effectiveness of cetrorelix for the prevention of premature luteinizing hormone surge during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins: a randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(1):113-120.

Lin Y, Kahn JA, Hillensjo T. Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing in-vitro fertilization either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum Reprod.* 1999;14(4):885-888.

Lin YH, Hwang JL, Seow KM, Huang LW, Hsieh BC, Tzeng CR. Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol and buserelin long protocol - A randomized study. *Gynecological Endocrinology.* 2006;22(6):297-302.

Lossl K, Andersen CY, Loft A, Freiesleben NL, Bangsbo S, Andersen AN. Short-term androgen priming by use of aromatase inhibitor and hCG before controlled ovarian stimulation for IVF. A randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2008;23(8):1820-1829.

Ludwig M, Albano C, Olivennes F, Felberbaum RE, Smits J, Ortman O, Romeis P, Niebch G, Pechstein B, Riethmuller Winzen H, Devroey P, Diedrich K. Plasma and follicular fluid concentrations of LHRH antagonist cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for IVF. *Archives of Gynecology & Obstetrics.* 2002;266:12-17.

Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, Engel W, Diedrich K. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(1):29-32.

Ludwig M, Strik D, Felberbaum R, Al-Hasani S, Diedrich K. No significant leukocytosis under controlled ovarian stimulation using the LHRH antagonist Cetrorelix and recFSH. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;89(2):177-179.

Marci R, Caserta D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. *Reprod Biomed Online.* 2005;11(2):189-193.

Marci R, Caserta D, Lisi F, Graziano A, Soave I, Lo Monte G, Patella A, Moscarini M. In vitro fertilization stimulation protocol for normal responder patients. *Gynecological Endocrinology.* 2013;29(2):109-112.

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w długim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w długim protokole

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiednia interwencja – cetroreliks podawany z rFSH i letrozolem (lek niestosowany w ramach COH w praktyce klinicznej w Polsce)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena czynności hormonalnej komórek ziarnistych pobranych u pacjentek otrzymujących COH z udziałem cetroreliksu lub GnRH-a; brak danych dotyczących efektywności klinicznej protokołów COH

Nieodpowiednia interwencja – cetroreliks podawany z hMG i klomifenem (lek niestosowany w ramach COH w praktyce klinicznej w Polsce)

Nieodpowiedni komparator – ocena protokołu COH z cetroreliksem podawanym, gdy pęcherzyk wiodący osiągnął średnicę 14 mm w porównaniu z takim samym protokołem, w którym podawano dodatkowo anastrozol (lek niestosowany w ramach COH w praktyce klinicznej w Polsce)

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena stężenia cetroreliksu w osoczu i płynie pęcherzykowym u pacjentek otrzymujących protokół COH z cetroreliksem w schemacie pojedynczej lub wielokrotnej dawki w 5 badaniach klinicznych

Nieodpowiedni komparator – dodatkowa publikacja do badania RCT oceniającego COH z cetroreliksem vs buserelina stosowana w długim protokole (agonista GnRH niezgodny z praktyką kliniczną w Polsce), w której przedstawiono bardziej szczegółowe dane dotyczące częstości występowania OHSS

Nieodpowiedni komparator – badanie oceniające protokół COH z udziałem cetroreliksu podawanego od 5. dnia stymulacji jajników przy pomocy hMG w porównaniu z takim samym protokołem, w którym podawano rFSH

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w krótkim protokole

Nieprawidłowy rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Martinez F, Clua E, Santmarti P, Boada M, Rodriguez I, Coroleu B. Randomized, comparative pilot study of pituitary suppression with depot leuprorelin versus cetorelix acetate 3 mg in gonadotropin stimulation protocols for oocyte donors. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2433-2436.

Mekaru K, Yagi C, Asato K, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Comparison between the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol and the gonadotropin-releasing hormone agonist long protocol for controlled ovarian hyperstimulation in the first in vitro fertilization-embryo transfer cycle in an unspecified population of infertile couples. *Reproductive Medicine and Biology.* 2012;11(2):79-83.

Melo M, Busso CE, Bellver J, Alama P, Garrido N, Meseguer M, Pelliger A, Remohi J. GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: A randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reproductive BioMedicine Online.* 2009;19(4):486-492.

Mohamed KA, Davies WA, Lashen H. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist on steroidogenesis of low responders undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):57-62.

Mohsen IA, El Din RE. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(2):105-108.

Moraloglu O, Kilic S, Karayalçin R, Yuksel B, Tasdemir N, A li, Ugur M. Comparison of GnRH agonists and antagonists in normoresponder IVF/ICSI in Turkish female patients. *Advances in therapy.* 2008;25:266-273 DOI: 10.1007/s12325-008-0028-8.

Ng EH, Ho PC. Use of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) antagonist (cetrotide) during ovarian stimulation for in-vitro fertilization treatment: multiple doses and single dose. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 2001;27:261-265

Nogueira D, Friedler S, Schachter M, Raziell A, Ron-El R, Smitz J. Oocyte maturity and preimplantation development in relation to follicle diameter in gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist treatments. *Fertility and Sterility.* 2006;85(3):578-583.

Olivennes F, Diedrich K, Frydman R, Felberbaum RE, Howles CM. Safety and efficacy of a 3 mg dose of the GnRH antagonist cetorelix in preventing premature LH surges: report of two large multicentre, multinational, phase IIIb clinical experiences. *Reproductive biomedicine online.* 2003;6:432-438.

Orvieto R, Homburg R, Meltcer S, Rabinson J, Anteby EY, Scharf S. GnRH agonist versus GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation: their role in patients with an unfavorable prognosis a priori. *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1378-1380.

Orvieto R, Kruchkovich J, Rabinson J, Zohav E, Anteby EY, Meltcer S. Ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist combined with flexible multidose gonadotropin-releasing hormone antagonist for poor responders in in vitro fertilization/embryo transfer programs. *Fertil Steril.* 2008;90(1):228-230.

Orvieto R, Meltcer S, Homburg R, Nahum R, Rabinson J, Ashkenazi J. What is the preferred GnRH analogue for polycystic ovary syndrome patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization? *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1466-1468.

Orvieto R, Meltcer S, Liberty G, Rabinson J, Anteby EY, Nahum R.

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w długim protokole

Nieprawidłowy rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieprawidłowa interwencja – oceniana ryzyka wystąpienia OHSS u dawczyń oocytów otrzymujących COH z udziałem cetoreliksu, u których zastosowano alternatywne leki w celu wywołania owulacji (randomizacja przeprowadzona do grupy z GnRH-a lub hCG)

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w krótkim protokole

Nieprawidłowa interwencja – cetoreliks podawany z hMG i letrozolem (lek niestosowany w ramach COH w praktyce klinicznej w Polsce)

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano leuprorelinę w długim protokole

Nieprawidłowy rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieprawidłowy rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja opisująca wynik dwóch prospektywnych badań bez randomizacji, w których oceniano skuteczność kliniczną COH z udziałem cetoreliksu w schemacie pojedynczej lub wielokrotnej dawki

Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne, bez randomizacji i grupy kontrolnej

Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywne

Does day-3 LH/FSH ratio influence in vitro fertilization outcome in PCOS patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation with different GnRH-analogue. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(6):422-424.

Orvieto R, Nahum R, Rabinson J, Gerner O, Anteby EY, Meltzer S. Ultrashort flare GnRH agonist combined with flexible multidose GnRH antagonist for patients with repeated IVF failures and poor embryo quality. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1398-1400.

Orvieto R, Nahum R, Zohav E, Liberty G, Anteby EY, Meltzer S. GnRH-agonist ovulation trigger in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF with ultrashort flare GnRH-agonist combined with multidose GnRH-antagonist protocol. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(1):51-53.

Papanikolaou EG, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos NP, Humaidan P, Tournaye H, Tarlatzis B. GnRH-agonist versus GnRH-antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1822-1828.

Pinto F, Oliveira C, Cardoso MF, Teixeira-da-Silva J, Silva J, Sousa M, Barros A. Impact of GnRH ovarian stimulation protocols on intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009; 7.

Rabati BK, Zeidi SN. Investigation of pregnancy outcome and ovarian hyper stimulation syndrome prevention in agonist and antagonist gonadotropin-releasing hormone protocol. *J Res Med Sci*. 2012;17(11):1063-1066.

Ragni G, Vegetti W, Baroni E, Colombo M, Arnoldi M, Lombroso G, Crosignani PG. Comparison of luteal phase profile in gonadotrophin stimulated cycles with or without a gonadotrophin-releasing hormone antagonist. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2258-2262.

Rashidi B, Nasiri R, Rahmanpour H, Tehraninejad ES, Deldar M. Luteal phase estradiol versus luteal phase GnRH antagonist administration: Their effects on antral follicular size coordination and basal hormonal levels. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2011; 9(4):315-318.

Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S, Bouchard P, Frydman R. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod*. 1999;14(3):683-688.

Roulier R, Chabert-Orsini V, Sitri MC, Barry B, Terriou P. Depot GnRH agonist versus the single dose GnRH antagonist regimen (cetorelix, 3 mg) in patients undergoing assisted reproduction treatment. *Reproductive biomedicine online*. 2003;7:185-189

Sauer MV, Thornton II MH, Schoolcraft W, Frishman GN. Comparative efficacy and safety of cetorelix with or without mid-cycle recombinant LH and leuprolide acetate for inhibition of premature LH surges in assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004;9(5):487-493.

Sbracia M, Colabianchi J, Giallonardo A, Giannini P, Piscitelli C, Morgia F, Montigiani M, Schimberni M. Cetorelix protocol versus gonadotropin-releasing hormone analog suppression long protocol for superovulation in intracytoplasmic sperm injection patients older than 40. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1842-1847.

badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne, bez randomizacji i grupy kontrolnej

Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena skuteczności klinicznej protokołu COH z udziałem antagonistów GnRH (ganireliks lub cetoreliks) w porównaniu z długim protokołem z GnRH-a; brak danych dotyczących efektywności klinicznej osobno dla cetoreliksu

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w długim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej stosowano protokół COH zawierający wyłącznie gonadotropiny, bez analogów GnRH (protokół niezgodny z praktyką kliniczną w Polsce)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu cetoreliksu i estradiolu, podawanych w późnej fazie lutealnej, na rozmiary pęcherzyków antralnych, stężenia FSH oraz inhibiny B w 3. dniu następnego cyklu menstruacyjnego; brak danych dotyczących efektywności klinicznej COH

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji i grupy kontrolnej

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie z grupą kontrolną, w której przydział do grup odbywał się na podstawie roku urodzenia pacjentki (lata parzyste vs nieparzyste), ale nie wiadomo czy w sposób losowy

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano octan leuproreliny w długim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w długim protokole

Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertility and Sterility*. 2008;89(1):151-156.

Steward RG, Gill I, Williams DB, Witz CA, Griffith J, Haddad GF. Cetorelix lowers premature luteinization rate in gonadotropin ovulation induction-intrauterine insemination cycles: a randomized-controlled clinical trial. *Fertil Steril*. 2011;95(1):434-436.

Sunkara SK, Coomarasamy A, Khalaf Y, Braude P. A three-arm randomised controlled trial comparing Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) agonist long regimen versus GnRH agonist short regimen versus GnRH antagonist regimen in women with a history of poor ovarian response undergoing in vitro fertilisation (IVF) treatment: Poor responders intervention trial (PRINT). *Reproductive Health*. 2007;4.

Tazegul A, Gorkemli H, Ozdemir S, Aktan TM. Comparison of multiple dose GnRH antagonist and minidose long agonist protocols in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(5):467-472.

Tehranejad E, Nezamabadi AG, Rashidi B, Sohrabi M, Bagheri M, Haghollahi F, Nekoo EA, Jafarabadi M. GnRH antagonist versus agonist in normoresponders undergoing ICSI: A randomized clinical trial in Iran. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2011;9(3):171-176.

Tehranejad ES, Fazel A, Samiei A, Rashidi B, Kiani K. Flexible, multi-dose GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders: A randomized controlled trial. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2009;2(4):165-168.

Tehranejad ES, Nasiri R, Rashidi B, Haghollahi F, Ataie M. Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOs patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(3):319-325.

Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, Mendoza C. Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Human Reproduction*. 2006;21(10):2572-2579.

Vlaisavljevic V, Reljic M, Lovrec VG, Kovacic B. Comparable effectiveness using flexible single-dose GnRH antagonist (cetorelix) and single-dose long GnRH agonist (goserelin) protocol for IVF cycles - A prospective, randomized study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003; 7(3):301-308.

von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertility and Sterility*. 2009;92(4):1360-1365.

Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, Martinez-de-Oliveira J. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;120(2):185-189.

Zikopoulos K, Kaponis A, Adonakis G, Sotiriadis A, Kalantaridou S, Georgiou I, Paraskevaidis E. A prospective randomized study compar-

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej stosowano protokół COH zawierający wyłącznie gonadotropiny, bez analogów GnRH (protokół niezgodny z praktyką kliniczną w Polsce)

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis protokołu badania RCT oceniającego COH z udziałem cetoreliksu lub z GnRH-a (w krótkim i długim protokole); brak danych dotyczących efektywności klinicznej

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena skuteczności klinicznej protokołu COH z udziałem GnRH-ant (ganireliks lub cetoreliks) w porównaniu z długim protokołem z GnRH-a; brak danych dotyczących efektywności klinicznej osobno dla cetoreliksu

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w długim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w długim protokole

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w długim protokole

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano wpływ stosowania GnRH-a w późnej fazie lutealnej na skuteczność zapłodnienia metodą ICSI u pacjentek otrzymujących w ramach COH cetoreliks lub GnRH-a (długi protokół); randomizacja przeprowadzona do grupy z GnRH-a lub placebo podawanymi po 6 dniach po zabiegu ICSI; badanie nie miało na celu oceny efektywności klinicznej protokołów COH, które dobierano arbitralnie

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej stosowano protokół COH z udziałem gosereliny (lek nie posiadający wskazania do stosowania w ramach technik rozrodu wspomaganego medycznie w Polsce)

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni komparator – w grupie kontrolnej w celu wyciszenia przysadki stosowano buserelinę w długim protokole

Nieodpowiedni komparator – ocena skuteczności klinicznej cetoreliksu w porównaniu z busereliną

ing gonadotropin-releasing hormone agonists or gonadotropin-releasing hormone antagonists in couples with unexplained infertility and/or mild oligozoospermia. Fertil Steril. 2005;83(5):1354-1362.

podawaną w długim protokole COH u pacjentek poddawanych IUI

3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Wyszukiwanie do 26 sierpnia 2013 roku.

Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: A Cochrane review. Human Reproduction 2002; 17(4):874-885.

Przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność kliniczną analogów GnRH stosowanych w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach metod rozrodu wspomaganego medycznie; brak danych osobno dla cetoreliksu

Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Martins AM, Cornicelli J, Cavagna M, Oliveira JB, Franco JG. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis (Structured abstract). Reproductive BioMedicine Online 2007; 14:14-25.

W przeglądzie oceniano wpływ suplementacji LH na skuteczność kliniczną protokołów kontrolowanej hiperstymulacji jajników stosowanych przed procedurą IVF/ICSI; włączano badania RCT, w których grupy różniły się obecnością LH i w obu stosowano cetoreliks (porównanie takie nie było oceniane w niniejszym raporcie)

Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman Maas J. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; DOI: 10.1002/14651858.CD008571.pub2.

Przegląd systematyczny oceniający wpływ terapii chirurgicznej i farmakologicznej na skuteczność kliniczną protokołów kontrolowanej hiperstymulacji jajników u pacjentek z endometriozą; dane dotyczące cetoreliksu pochodzą z jednego badania RCT włączonego w niniejszym raporcie i są zgodne z publikacją źródłową

Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: A systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility 2011; 95(1):164-169.

Przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność kliniczną antagonistów GnRH w porównaniu z agonistami GnRH stosowanymi w ramach kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu pobrania oocytów (u dawczyń), a następnie ich zapłodnienia metodą IVF i transferowania do macicy biorczyń

Cantineau Astrid EP, Cohlen Ben J. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; DOI: 10.1002/14651858.CD005356.pub2

Przegląd systematyczny oceniający skuteczność kliniczną protokołów kontrolowanej hiperstymulacji jajników z udziałem różnych leków u pacjentek przystępujących do procedury inseminacji wewnątrzmacicznej; brak danych osobno dla cetoreliksu

Chabbert-Buffet N, Olivennes F, Bouchard P. GnRH antagonists. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2003;46(2):254-264.

Brak znamion przeglądu systematycznego

Coccia ME, Comparetto C, Bracco GL, Scarselli G. GnRH antagonists. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2004; 115(SUPPL.):S44-S56.

Brak znamion przeglądu systematycznego

Dolors Estrada M. Pituitary hypophysial suppression in assisted human reproduction with Cetorelix (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2002;43.

Streszczenie raportu HTA w języku angielskim, w którym oceniano efektywność kliniczną i koszty stosowania cetoreliksu w porównaniu z agonistami GnRH, podawanymi w ramach kontrolowanej hiperstymulacji jajników; publikacja pełnotekstowa dostępna tylko w języku hiszpańskim

Engel JB, Riethmuller-Winzen H, Diedrich K. Extrapituitary effects of GnRH antagonists in assisted reproduction: A review. Reproductive BioMedicine Online 2005; 10(2):230-234.

Brak znamion przeglądu systematycznego

Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and

Przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność kliniczną analogów GnRH podawanych w kontrolowanej hiperstymulacji jajników u pacjentek ze słabą

risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2006; 13(5):628-638.

Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis B, Papanikolaou E, Devroey P. Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRH analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? A systematic review. *Human Reproduction Update*. 2006; 12(1):3-12.

Kolibianakis EM, Venetis CA, Bontis J, Tarlatzis BC. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: A systematic review and meta-analysis. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012;13(3):464-470.

Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, Verpoest W, Tournaye H, Van der Elst J, Devroey P. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90(2):367-372.

Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovaria stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Meta-analysis. Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(4):175-182.

Ludwig M, Katalinic A, Felberbaum RE, Diedrich K. Safety aspects of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in ovarian stimulation procedures: ovarian hyperstimulation syndrome and health of children born. *Reprod Biomed Online*. 2002;5 Suppl 1:61-67.

Mahutte NG, Arici A. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in poor responders. *Fertility and Sterility*. 2007;87(2):241-249.

Pandian Z, McTavish Alison R, Aucott L, Hamilton Mark PR, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;DOI: 10.1002/14651858.CD004379.pub3.

Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Human Reproduction*. 2011;26(10):2742-2749.

odpowiedzią na wcześniejszą stymulację z udziałem gonadotropin, z zespołem policystycznych jajników lub z ryzykiem wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników; brak danych osobno dla cetoreliksu

Celem przeglądu systematycznego była ocena stężenia endogennego LH jako czynnika predykcyjnego skuteczności klinicznej protokołów kontrolowanej stymulacji jajników opartych na analogach GnRH stosowanych przed procedurą IVF; brak danych osobno dla cetoreliksu

Przegląd systematyczny, w którym oceniano specjalną populację pacjentek – ze zwiększonym stężeniem progesteronu w dniu podania hCG (populacja nieuwzględniona w niniejszym raporcie

Przegląd systematyczny oceniający skuteczność protokołu stymulacji jajników opartego na analogu GnRH w porównaniu do takiego samego protokołu bez udziału leku z tej grupy – komparator nieuwzględniony w niniejszej analizie; w praktyce klinicznej w Polsce nie stosuje się protokołów stymulacji jajników niezawierających analogów GnRH

Brak znamion przeglądu systematycznego – przedstawiono kryteria selekcji badań klinicznych, zaznaczono, że przeszukano książki abstraktów z lat 1995-2001 najważniejszych konferencji oraz przeprowadzono metaanalizę danych; jednak nie sprecyzowano czy przegląd odbywał się w sposób systematyczny – nie podano informacji o przeszukanych bazach danych medycznych, zastosowanych słowach kluczowych i wynikach wyszukiwania (z opisem liczby publikacji włączonych i wykluczonych wraz z przyczyną wykluczeń)

Brak znamion przeglądu systematycznego

Brak znamion przeglądu systematycznego

Przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność kliniczną różnych leków stosowanych w ramach protokołów hiperstymulacji jajników przed procedurą IVF u pacjentek ze słabą odpowiedzią na wcześniejsze próby stymulacji; brak danych osobno dla cetoreliksu

W przeglądzie oceniano skuteczność kliniczną protokołów stymulacji jajników z udziałem antagonistów GnRH w porównaniu ze standardowym protokołem opartym na agoniście GnRH u pacjentek ze słabą odpowiedzią na wcześniejsze próby zapłodnienia metodą IVF; brak danych osobno dla cetoreliksu

3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem do do 26 sierpnia 2013 r.

Tabela 92. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetorelix[all]	583
2	cetrotide[all]	585
3	#1 OR #2	585
4	randomized controlled trial[pt]	349370
5	random allocation[mh]	77419
6	random*[tiab]	669919
7	controlled[tiab]	456926
8	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1083691
9	#3 AND #8	208

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

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'cetorelix'/exp AND [embase]/lim	1417
2	cetrotide AND [embase]/lim	556
3	#1 OR #2	1418
4	random*:ab,ti AND [embase]/lim	679085
5	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	459527
6	randomization:de AND [embase]/lim	36070
7	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	248669
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1009673
9	#3 AND #8	436

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

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetorelix in Trials	121
2	cetrotide in Trials	20
3	#1 or #2 in Trials	130

Tabela 95. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetorelix[all]	583
2	cetrotide[all]	585
3	#1 OR #2	585
4	meta-analysis[ptyp]	40209
5	systematic[sb]	209475
6	#4 OR #5	209927
7	#3 AND #6	9

Tabela 96. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'cetorelix'/exp AND [embase]/lim	1417
2	cetrotide AND [embase]/lim	556
3	#1 OR #2	1418
4	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim	59437
5	[systematic review]/lim AND [embase]/lim	64750
6	#4 OR #5	97804
7	#3 AND #6	55

Tabela 97. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetorelix in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	15
2	cetrotide in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	28
3	#1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	17

3.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń (aktualizacja wyszukiwania)

Aktualizacja wyszukiwania do 27 stycznia 2014 roku.

Graziano A, Caserta D, Piva I, Lo Monte G, Bordi G, Martini F, Tognon M, Marci R. The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles: A pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(12):1604-1610.

Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2014;101(1):147-153.

Nieodpowiedni rodzaj badania – prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez randomizacji

Nieodpowiedni komparator – w badaniu obecne były dwie grupy kontrolne, w których w celu wyciszenia przysadki stosowano nafarelinę w krótkim lub długim protokole

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed..	15
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	15
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	15
Tabela 4. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	17
Tabela 5. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	18
Tabela 6. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	18
Tabela 7. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej cetoreliksu.	22
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności porównania cetoreliks (flex, single) vs ██████████	31
Tabela 9. Wynik oceny jakości badania (wg skali Jadad) włączonego do oceny efektywności porównania cetoreliks (flex, single) vs ██████████	31
Tabela 10. Przeptyw chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania cetoreliks (flex, single) vs ██████████	32
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności cetoreliks (flex, single) vs ██████████	33
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania cetoreliks (flex, single) vs ██████████	33
Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania cetoreliks (flex, single) vs ██████████	35
Tabela 14. Zużycie leków w trakcie COH; cetoreliks (flex, single) vs ██████████	37
Tabela 15. Częstość występowania OHSS; cetoreliks (flex, single) vs ██████████	38
Tabela 16. Liczba uzyskanych oocytów; cetoreliks (flex, single) vs ██████████	39
Tabela 17. Częstość zagnieżdżeń zarodków; cetoreliks (flex, single) vs ██████████	39
Tabela 18. Odsetek uzyskanych ciąż; cetoreliks (flex, single) vs ██████████	40
Tabela 19. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; cetoreliks (flex, single) vs ██████████	41
Tabela 20. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	42
Tabela 21. Wynik oceny jakości badań (wg skali Jadad) włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).....	44
Tabela 22. Przeptyw pacjentek w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	44

Tabela 23. Kryteria selekcji pacjentek w badaniach włączonych do oceny efektywności CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	46
Tabela 24. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek w badaniach włączonych do oceny efektywności CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	48
Tabela 25. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	51
Tabela 26. Zużycie leków w trakcie COH; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	53
Tabela 27. Częstość występowania OHSS; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple).	58
Tabela 28. Częstość niepowodzenia stymulacji; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).	59
Tabela 29. Liczba uzyskanych oocytów; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	59
Tabela 30. Odsetek zapłodnień; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	62
Tabela 31. Częstość zagnieżdżeń zarodków; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).	62
Tabela 32. Odsetek uzyskanych ciąży; CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	63
Tabela 33. Częstość poronień; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).	66
Tabela 34. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności klinicznej porównania CET (fix, single) vs ██████████	67
Tabela 35. Wynik oceny jakości badania włączonego do oceny efektywności klinicznej porównania CET (fix, single) vs ██████████	68
Tabela 36. Przepływ pacjentek w badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej porównania CET (fix, single) vs ██████████	68
Tabela 37. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej porównania CET (fix, single) vs ██████████	69
Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek w badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej porównania CET (fix, single) vs ██████████	69
Tabela 39. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, single) vs ██████████	70
Tabela 40. Ocena skuteczności klinicznej w badaniu Olivennes 2000; CET (fix, single) vs ██████████	71
Tabela 41. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, multiple) vs ██████████	74

Tabela 42. Wynik oceny jakości badania (wg skali Jadad) włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, multiple) vs ██████████	75
Tabela 43. Przeptyw chorych w badaniu Bodri 2006 włączonym do oceny efektywności porównania CET (fix, multiple) vs ██████████	75
Tabela 44. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, multiple) vs ██████████	76
Tabela 45. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, multiple) vs ██████████	77
Tabela 46. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (fix, multiple) vs ██████████	79
Tabela 47. Ocena skuteczności w badaniu Bodri 2006; CET (fix, multiple) vs ██████████	80
Tabela 48. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, mutliple) vs ██████████	85
Tabela 49. Wynik oceny jakości badań (wg skali Jadad) włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs ██████████	86
Tabela 50. Przeptyw chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs ██████████	87
Tabela 51. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs ██████████	88
Tabela 52. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs ██████████	90
Tabela 53. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs ██████████	94
Tabela 54. Całkowita dawka zastosowanych gonadotropin; CET (flex, multiple) vs ██████████	99
Tabela 55. Liczba dni stymulacji; CET (flex, multiple) vs ██████████	101
Tabela 56. Częstość niepowodzenia procedury; CET (flex, multiple) vs ██████████	102
Tabela 57. Częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników; CET (flex, multiple) vs ██████████	104
Tabela 58. Liczba uzyskanych oocytów; CET (flex, multiple) vs ██████████	105
Tabela 59. Liczba uzyskanych dojrzałych oocytów; CET (flex, multiple) vs ██████████	107
Tabela 60. Odsetek zapłodnień; CET (flex, multiple) vs ██████████	109
Tabela 61. Częstość zagnieżdżeń zarodków; CET (flex, multiple) vs ██████████	110
Tabela 62. Częstość występowania ciąży ogółem; CET (flex, multiple) vs ██████████	111
Tabela 63. Częstość występowania klinicznych ciąży; CET (flex, multiple) vs ██████████	112

Tabela 64. Liczba trwających ciąży; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	113
Tabela 65. Liczba żywych urodzeń; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	114
Tabela 66. Liczba ciąży mnogich; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	115
Tabela 67. Liczba poronień; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	117
Tabela 68. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	120
Tabela 69. Wynik oceny jakości badań (wg skali Jadad) włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	120
Tabela 70. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	121
Tabela 71. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	122
Tabela 72. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	122
Tabela 73. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	125
Tabela 74. Ocena jakości zarodków w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	127
Tabela 75. Zużycie leków w trakcie COH; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	127
Tabela 76. Częstość niepowodzenia procedury ART; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	130
Tabela 77. Liczba uzyskanych oocytów; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	130
Tabela 78. Odsetek zapłodnień; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	133
Tabela 79. Częstość implantacji zarodków; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	133
Tabela 80. Odsetek klinicznych ciąży (w przeliczeniu na liczbę pacjentek rozpoczynających cykl); CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	134
Tabela 81. Odsetek trwających ciąży; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	134
Tabela 82. Odsetek poronień (w przeliczeniu na ciąży kliniczne); CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	135
Tabela 83. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia cetoreliksiem, ChPL Cetrotide 2013.....	136
Tabela 84. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania cetoreliksu. .	138
Tabela 85. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: cetoreliks (flex, single) vs [REDACTED]	146

Tabela 86. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: CET (fix, single) vs CET (fix, multiple) lub CET (flex, single) vs CET (flex, multiple) lub CET (fix, multiple) vs CET (flex, single/multiple).	147
Tabela 87. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: CET (fix, multiple) vs ██████████	149
Tabela 88. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: CET (fix, multiple) vs ██████████	151
Tabela 89. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: CET (flex, multiple) vs ██████████	152
Tabela 90. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: CET (flex, multiple) vs ██████████	153
<i>Tabela 91. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.</i>	168
Tabela 92. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	181
Tabela 93. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	181
Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Cochrane.	182
Tabela 95. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	182
Tabela 96. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	182
Tabela 97. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Cochrane.	183
Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	185
Tabela 99. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	188
Tabela 100. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	190
Tabela 101. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	192
Tabela 102. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	194
Tabela 103. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	197
Tabela 104. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	200
Tabela 105. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	203
Tabela 106. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	205
Tabela 107. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	207
Tabela 108. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	209
Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania ██████████	211

Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania [redacted]	213
Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania [redacted]	215
Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania [redacted]	217
Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania [redacted]	219
Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania [redacted]	221
Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania [redacted]	224

3.10. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	28
Wykres 2. Metaanaliza średniej całkowitej dawka rFSH; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).....	56
Wykres 3. Metaanaliza czasu trwania stymulacji gonadotropinami; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).....	57
Wykres 4. Metaanaliza czasu do podania cetrotreliksu; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).....	58
Wykres 5. Metaanaliza liczba uzyskanych oocytów; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).....	61
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciąży ogółem; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).....	65
Wykres 7. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciąży klinicznej; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).....	65
Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa trwania ciąży > 12 tygodni; CET (fix, multiple) vs CET (flex, multiple).....	66
Wykres 9. Metaanaliza całkowitej zużytej dawki gonadotropin w trakcie procedury COH [IU]; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	100
Wykres 10. Metaanaliza liczby zużytych ampułek gonadotropin w trakcie procedury COH; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	101
Wykres 11. Metaanaliza liczby dni stymulacji gonadotropinami; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	102
Wykres 12. Metaanaliza odsetka niepowodzenia procedury ART; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	104
Wykres 13. Metaanaliza odsetka występowania OHSS; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	105
Wykres 14. Metaanaliza liczby uzyskanych oocytów; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	107
Wykres 15. Metaanaliza liczby dojrzałych oocytów; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	108
Wykres 16. Metaanaliza odsetka zagnieżdżeń zarodków; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	111
Wykres 17. Metaanaliza odsetka klinicznych ciąż; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	113
Wykres 18. Metaanaliza odsetka trwających ciąż; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	114
Wykres 19. Metaanaliza odsetka żywych urodzeń; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	115
Wykres 20. Metaanaliza odsetka ciąż mnogich; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	116
Wykres 21. Metaanaliza odsetka poronień/aborcji; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	118
Wykres 22. Metaanaliza liczby dni stymulacji gonadotropinami; CET (flex, multiple) vs ██████████.....	129

Wykres 23. Metaanaliza liczby uzyskanych oocytów; CET (flex, multiple) vs [REDACTED]	131
Wykres 24. Metaanaliza liczby uzyskanych dojrzałych oocytów; CET (flex, multiple) vs [REDACTED] [REDACTED]	132