

Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności

Analiza kliniczna



Warszawa

2013

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

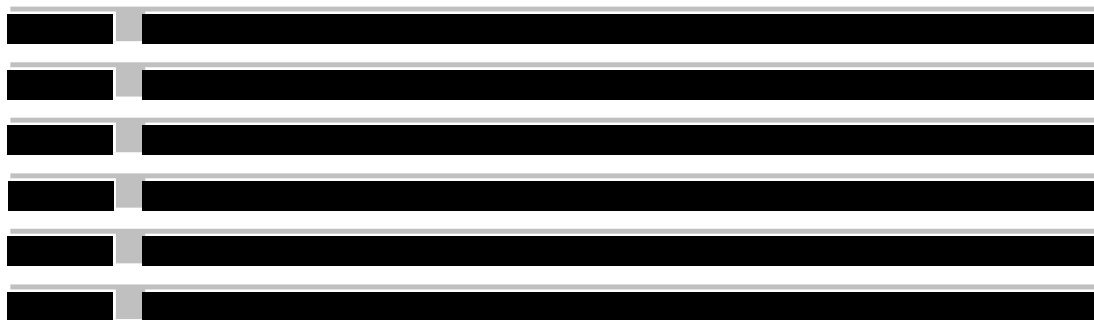
[Redacted]

[Redacted]



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

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	11
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
2 CEL ANALIZY	16
3 METODYKA	17
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	17
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	18
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	19
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	19
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	20
3.6 Metody syntezy danych	21
4 WYNIKI	23
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	23
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	25
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	27
4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	30
4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	30
4.2.4 Opis populacji.....	32
4.2.5 Opis punktów końcowych	37
4.2.6 Skuteczność i bezpieczeństwo	40
4.2.6.1 Skuteczność	40



[REDACTED]	
[REDACTED]	
4.2.6.2	Bezpieczeństwo podczas procedur zapłodnienia pozaustrojowego (IVF/ICSI). 49
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
4.2.7	Informacje z URPL, FDA i EMA..... 59
[REDACTED]	
[REDACTED]	
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody 62
6.2	Wyniki 63
6.3	Opracowania wtórne 67
6.4	Wyniki innych analiz 67
7	WNIOSKI 71
8	ANEKS 72
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa (Elonva®) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników..... 72
8.2	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. 75
8.3	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 76
8.4	Zestawienie opracowań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu 79
8.5	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia 80
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych..... 81
8.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia 82

	
8.9 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy	86
8.10 Kryteria oceny według GRADE.....	89
	
SPIS TABEL.....	92
SPIS RYCIN.....	94
PIŚMIENNICTWO.....	95

SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>available case analysis</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ART	techniki wspomaganego rozrodu (ang. <i>assisted reproductive technology</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mas index</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
ET	transfer zarodków (ang. <i>embryo transfer</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FET	transfer zarodków po mrożeniu (ang. <i>frozen-embryo transfer</i>)
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i>)
hCG	gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>)
hMG	ludzka gonadotropina menopauzalna, menotropina (ang. <i>human Menopausal Gonadotrophin</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. <i>intracytoplasmic sperm injection</i>)
IVF	zapłodnienie in vitro (ang. <i>in vitro fertilization</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IQR	przedział międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IU	jednostka międzynarodowa aktywności
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
OHSS	zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i>)
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)

PCOS	zespół policystycznych jajników (ang. <i>polycystic ovary syndrome</i>)
PP	wg protokołu (ang. <i>per-protocol</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
WHO	światowa organizacja zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Niepłodność definiowana jest jako niezdolność do poczęcia dziecka. Według *World Health Organization* (WHO) para może zostać uznana za bezpłodną, jeżeli po dwóch latach regularnego współżycia bez stosowania antykoncepcji kobieta nie zajdzie w ciążę. Według Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu niepłodność definiuje się, jako niemożność zajścia w ciążę po roku utrzymywania stosunków płciowych bez użycia środków antykoncepcyjnych. Za najczęstsze przyczyny niepłodności uznaje się: męską niepłodność o różnym stopniu nasilenia, czynnik jajnikowy (zaburzenia jajczkowania), czynnik jajowodowy, niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia, endometriozę o różnym stopniu zaawansowania. U około 10-15% par przyczyny niepłodności występują u obu partnerów.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa (Elonva®) w porównaniu z folitropiną beta w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków jajnikowych u kobiet w technikach wspomaganego rozrodu (ART – ang. *Assisted Reproductive Technology*).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa (Elonva®) w kontrolowanej stymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków jajnikowych u kobiet w technikach wspomaganego rozrodu (ART – ang. *Assisted Reproductive Technology*) w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). Poszukiwano również wytycznych postępowania w przedmiotowym wskazaniu oraz korzystano z referencji w odnalezionych doniesieniach. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz danych zidentyfikowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Włączone badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością – średnia ocena ze wszystkich badań wyniosła 4,7 punktów wg Jadad. Dwa badania uzyskały maksymalną

liczbę punktów. Obniżenie liczby punktów jednego z badań nie było wynikiem błędów metodycznych badania, ale wynikało z braku opisu metody randomizacji. We wszystkich badaniach podano odsetek pacjentek, które przerwały cykl leczenia. Każde z badań zaprojektowano jako podwójnie zaślepioną próbę kliniczną.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność koryfolitropiny alfa w stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu

Liczba włączonych badań: [Redacted]

[Redacted]

Analiza skuteczności nie wykazała istotnych różnic pomiędzy koryfolitropiną alfa w każdej z dawek [Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Opracowania wtórne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wnioski

Stosowanie koryfolitropiny alfa zarówno w dawce 100 µg jak i 150 µg [REDACTED] w kontrolowanej stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu tj. zapłodnienia pozaustrojowego (IVF/ICSI) [REDACTED]

[REDACTED]

SŁOWA KLUCZOWE

Elonva®, koryfolitropina alfa, kontrolowana stymulacja jajczkowania, techniki wspomaganego rozrodu (ART)

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO


Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – analiza problemu decyzyjnego Elonva®.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa (Elonva®) [redacted] kontrolowanej stymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków jajnikowych u kobiet w technikach wspomaganego rozrodu (ART – ang. *Assisted Reproductive Technology*).

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	<ul style="list-style-type: none"> kobiety poddane stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu (ART)
Interwencja	koryfolitropina alfa (Elonva®) w jednorazowej dawce 100 µg u kobiet o masie ciała ≤ 60 kg lub 150 µg u kobiet o masie ciała > 60 kg w skojarzeniu z antagonistą GnRH
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> [redacted]
[redacted]	

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo koryfolitropiny alfa (Elonva®) [REDACTED] w stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących koryfolitropiny alfa oraz wytycznych praktyki klinicznej:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 09.08.2013
- EMBASE: 1980 – 09.08.2013
- Cochrane Library: do 09.08.2013

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

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

- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- DAHTA (*Deutsche Agentur für Health Technology Assessment*).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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


Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (odpowiednio aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. W strategii wyszukiwania badań nie zastosowano filtrów ukierunkowanych na wyszukiwanie randomizowanych badań klinicznych, ze względu na niewielką liczbę rekordów w poszczególnych bazach.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. Selekcja dotyczyła publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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



<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,
<i>Populacja:</i>	kobiety poddane stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu (ART)
<i>Rodzaj interwencji:</i>	koryfolitropina alfa (Elonva®) w dawce zgodnie z zareje-

	strowanym schematem, w skojarzeniu z antagonistą GnRH
<i>Porównanie:</i>	
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

3.3 Kryteria wykluczenia badań

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

3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.3) przez jednego z autorów opracowania  a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza  kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.2)². Prace oceniano także pod kątem:

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

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

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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę zgodnie z zaleceniami QUOROM.³ Do metaanalizy stosowano program RevMan wersja 5.0.21.⁴ Warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości. Z założenia stosowano stały model danych (ang. *fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (ang. *random effect*).

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano ryzyko względne (RR – ang. *relative difference*) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*).



4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

[Redacted text block containing the results of the secondary literature review]

Tab. 3. Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych IA (N)	Porównanie	Technika ART	Wnioski autorów opracowania
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

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

Zidentyfikowano 20 prac, w tym 19 artykułów z czasopism recenzowanych oraz 1 badanie nieopublikowane. Ostatecznie do przeglądu skuteczności oraz bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa zakwalifikowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

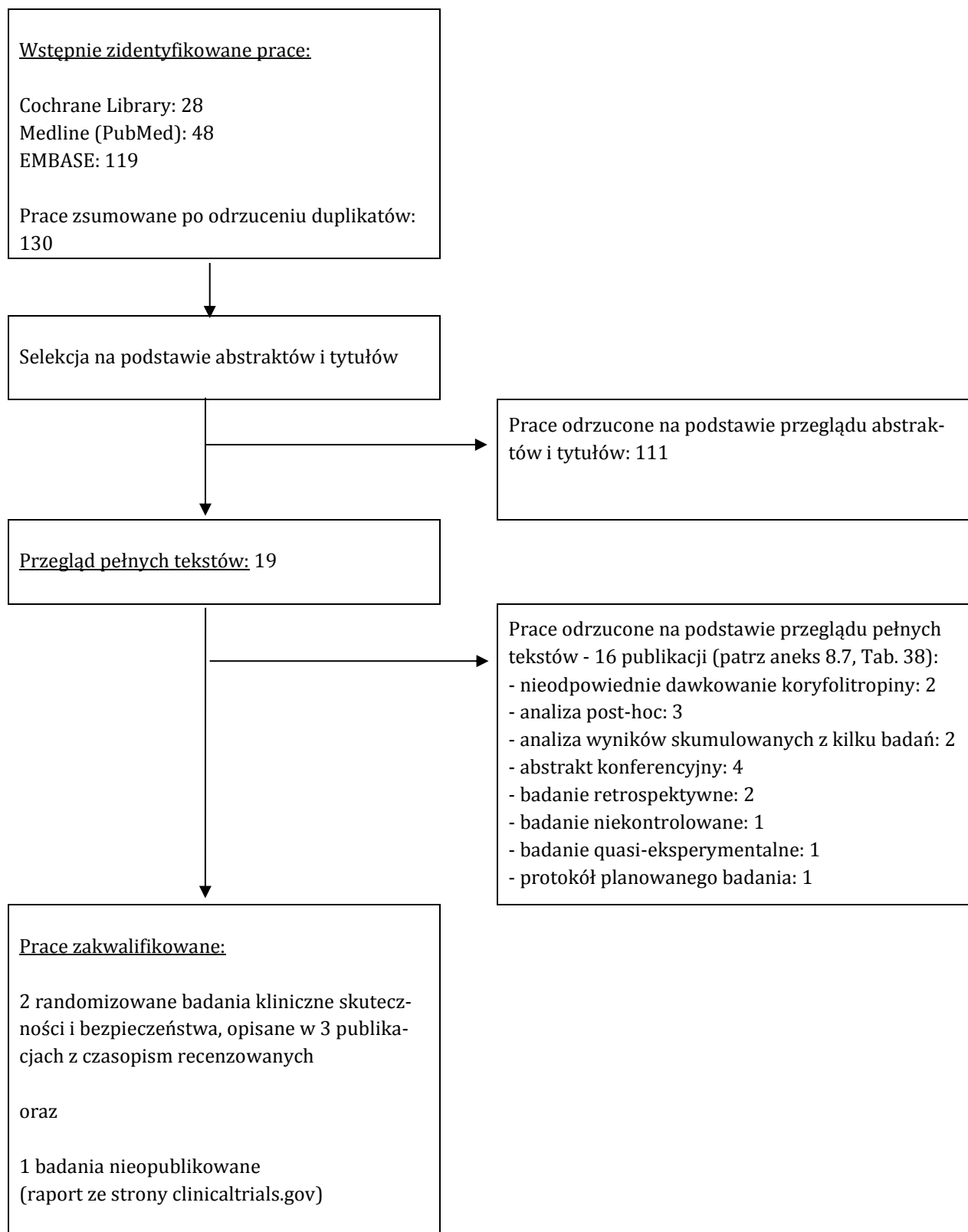
[REDACTED]

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawia (Ryc. 1).

Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy. Listę publikacji włączonych do analizy zestawiono w aneksie 8.6.

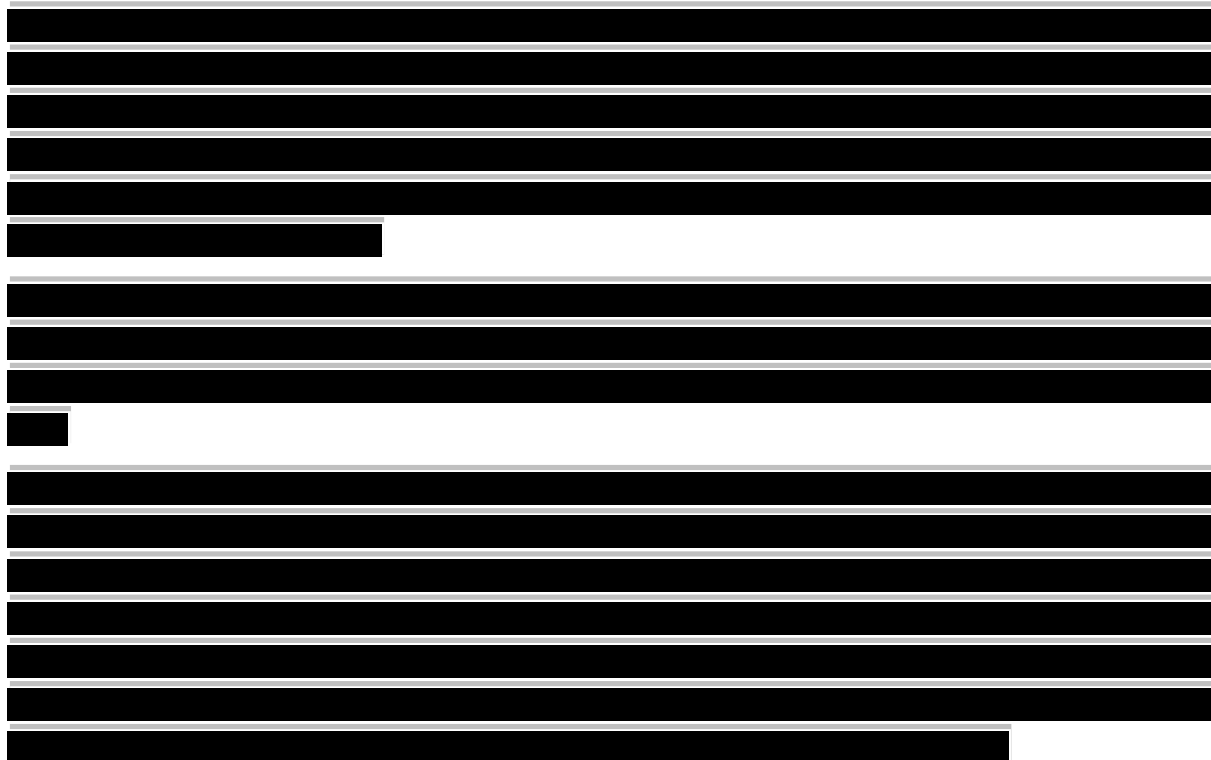
Badania koryfolitropiny alfa będące w toku, odnalezione w wyniku przeszukania baz danych badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu (diagram QUOROM).



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

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



Zestawienie charakterystyki badań dla obu wskazań zamieszczono w Tab. 4.

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa stosowanej w kontrolowanej stymulacji jajczkowania.

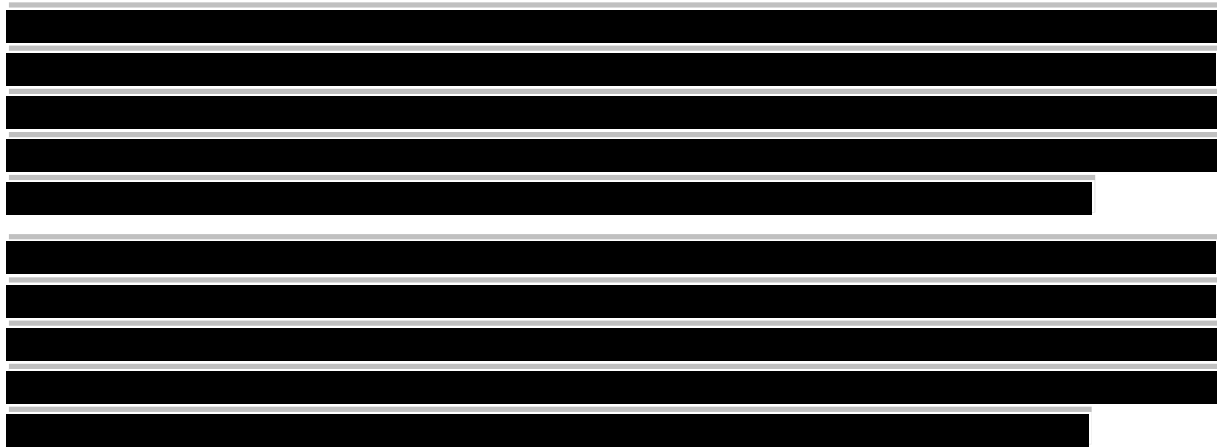
Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba zrandomizowanych	Populacja	Interwencja dawka początkowa (N)	Porównanie dawka początkowa (N)	Protokół stymulacji	Podobieństwo grup po randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.4.

4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.



The table content is completely redacted with black bars.

Wyniki oceny jakości badań dla obu wskazań zestawiono w Tab. 5.

Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna

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

4.2.4 Opis populacji

[Redacted text block]

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentek zestawiono Tab. 6.

[Redacted text block]

Dokładną charakterystykę populacji zamieszczono w Tab. 7.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

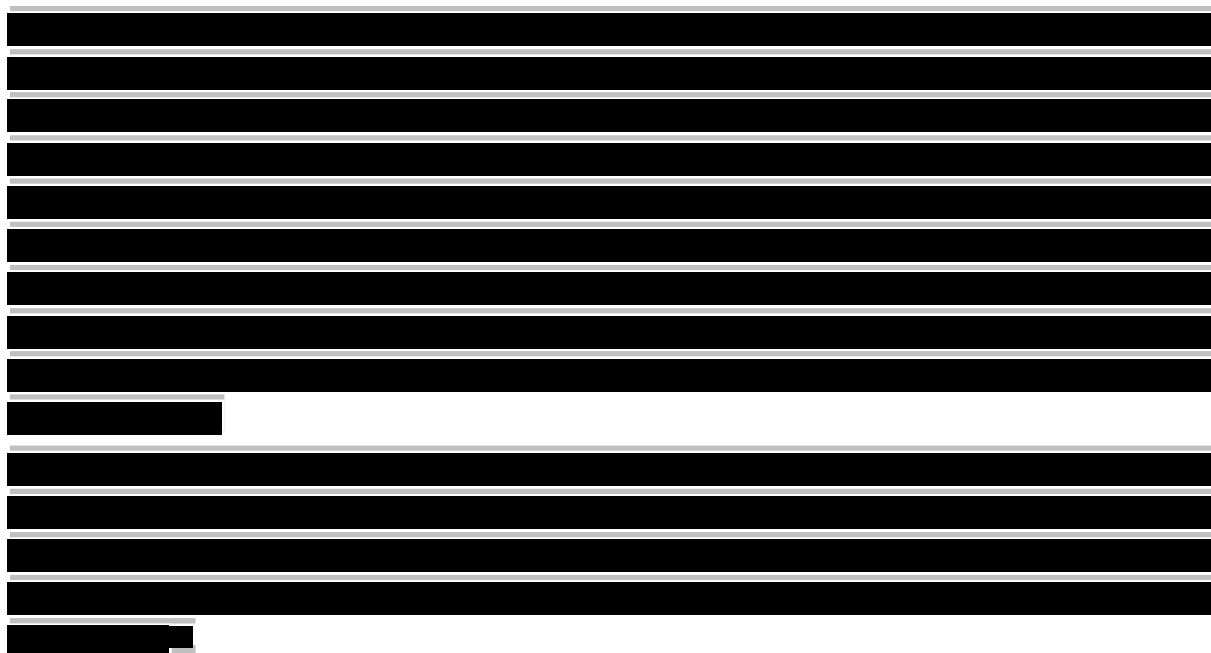
*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 7. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w kontrolowanej stymulacji jajczkowania.

Badanie	Grupa	N	Wiek lata (SD)	Masa ciała kg (SD)	BMI kg/m ² (SD)	Rasa biała n (%)	Czas trwania niepłodności lata (SD)	Niepłodność pierwotna n (%)	Czynnik niepłodności n (%)					
									męski	jajowodowy	endometrioza	nieznany	inny	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.5 Opis punktów końcowych



Oceniane punkty końcowe w poszczególnych badaniach zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 9. Definicje punktów końcowych dotyczących ciąży w badaniach włączonych do przeglądu.

4.2.6 Skuteczność i bezpieczeństwo

Poniżej zestawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny [REDACTED] [REDACTED] w stymulacji jajczkowania poprzedzającej techniki wspomaganego rozrodu tj. zapłodnienia pozaustrojowego (IVF/ICSI).

4.2.6.1 Skuteczność

[REDACTED]

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

[REDACTED]
 [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

[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 text block]

[Large 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]

[Large Redacted Block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna

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

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

The diagram consists of a grid with several columns and rows. At the top, there is a large blacked-out area. Below it, there are several rows of symbols, including a large '7' and various smaller symbols. The grid is divided into several sections by horizontal and vertical lines. There are also some shaded areas within the grid.

[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 text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

4.2.6.2 Bezpieczeństwo podczas procedur zapłodnienia pozaustrojowego (IVF/ICSI)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Large Redacted Block]

[Redacted]

*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

[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 text block]

[Large 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 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 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 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]

4.2.7 Informacje z URPL, FDA i EMA

W analizie problemu decyzyjnego Elonva® zamieszczono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas badań klinicznych koryfolitropiny alfa oraz najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku.1 W dniu 14.08.2013 przeszukano strony internetowe URPL, EMA oraz FDA. Nie znaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem leku Elonva®.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

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

6 DYSKUSJA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 30. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w stymulacji jajczkowania u kobiet w ART, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.¹⁸

Liczba badań (rodzaj)	Ocena jakości dowodów					Podsumowanie wyników					Jakość dowodów ogółem
	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	Wyniki RR (95%CI) p	Waga punktu końcowego		
[Redacted]											
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Liczba badań (rodzaj)	Ocena jakości dowodów						Podsumowanie wyników				Jakość dowodów ogółem
	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki RR (95%CI) p	Waga punktu końcowego	
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3 Opracowania wtórne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.4 Wyniki innych analiz

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

¹ Duże wady rozwojowe zdefiniowano jako każdą wadę rozwojową, która powoduje upośledzenie czynnościowe lub wymaga korekty chirurgicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa (Elonva®) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników

[REDACTED]

<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>

8.2 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.

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

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba zrandomizowanych	Populacja	Interwencja dawka początkowa (N)	Porównanie dawka początkowa (N)	Protokół stymulacji	Podobieństwo grup po randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora

*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Grupa	N	Wiek lata (SD)	Masa ciała kg (SD)	BMI kg/m ² (SD)	Rasa biała n (%)	Czas trwania niepłod- ności lata (SD)	Niepłodność pierwotna n (%)	Czynnik niepłodności n (%)						
									męski	jajowo- dowy	jajniko- wy/endmo- metrioza	endome- trioza	nieznany	inny	

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kateryczny	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p

*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Tab. 38. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących stosowania koryfolitropiny alfa w stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu (ART).

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] folitropiny alfa

[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]

*Koryfolitropina alfa (Elonva®) w leczeniu niepłodności
- analiza kliniczna*

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

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

8.10 Kryteria oceny według GRADE

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

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

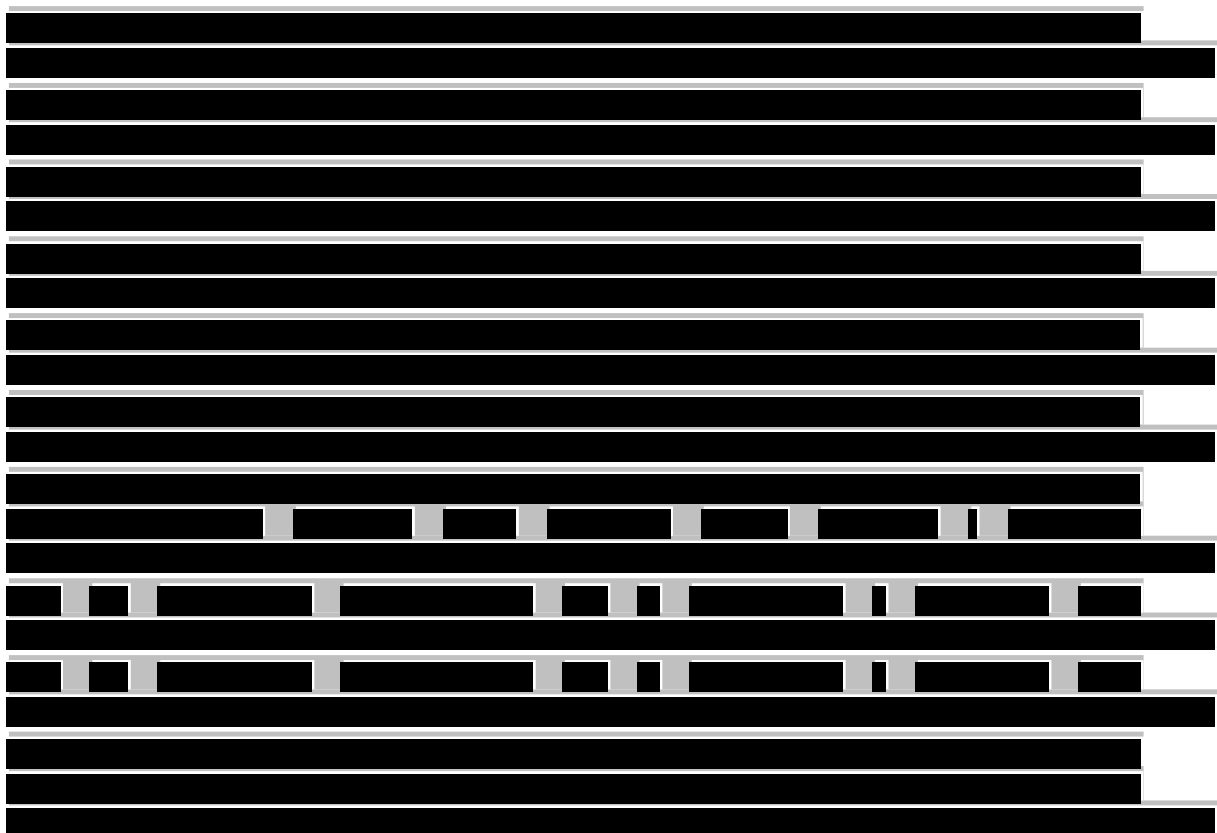
Jakość badań			
wysoka (RCT)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

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

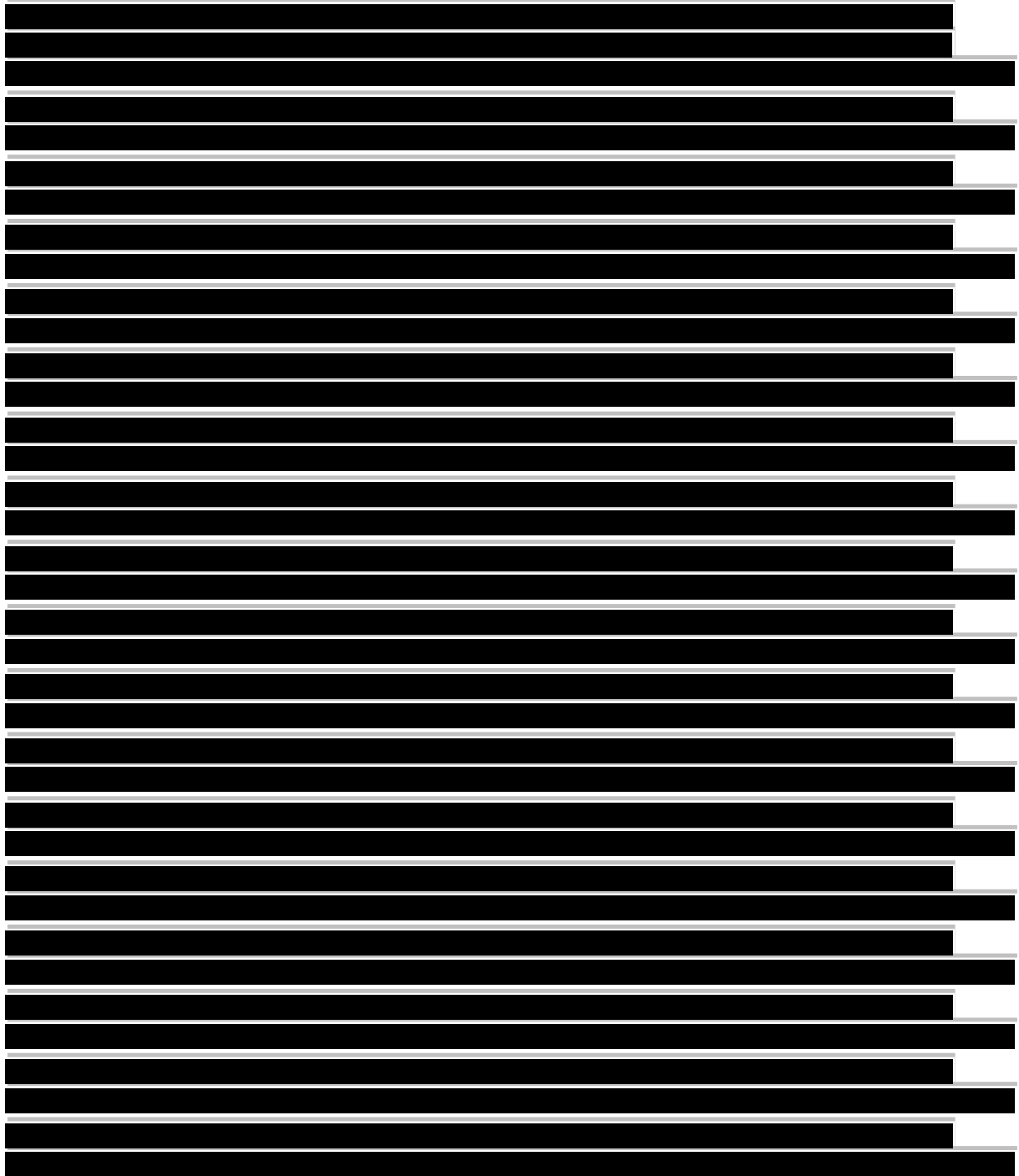
Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	16
Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	20
Tab. 3. Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.....	24
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa stosowanej w kontrolowanej stymulacji jajczkowania.....	28
Tab. 5. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	31
Tab. 6. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych włączonych do opracowania.....	33
Tab. 7. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w kontrolowanej stymulacji jajczkowania.....	36
Tab. 8. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	38
Tab. 9. Definicje punktów końcowych dotyczących ciąży w badaniach włączonych do przeglądu.....	39



SPIS RYCIN



The table content is completely redacted with black bars.

