

**MENOPUR® (WYSOKO OCZYSZCZONA MENOTROPINA)  
W KONTROLOWANEJ HIPERSTYMULACJI JAJNIKÓW W CELU  
WYWOŁANIA ROZWOJU MNOGICH PĘCHERZYKÓW W RAMACH  
TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO  
ANALIZA KLINICZNA (AK)  
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**

Mgr farm. Alicja Mikrut  
Mgr Przemysław Holko  
Mgr Natalia Wiśniewska  
Dr n. med. Paweł Kawalec

Koordinacja projektu  
lek. med. Rafał Zyśk  
Warszawa/Kraków, wrzesień 2013

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>Alicja Mikrut (A.K.)</p>	<p>Analityk</p>	<p>Opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, ilościowa i jakościowa analiza danych, wykonanie obliczeń i przedstawienie wyników, przygotowanie opisu: badań o niższej wiarygodności, badań nieopublikowanych, opracowań (badań) wtórnych, opracowanie wniosków, Dyskusji i danych do Aneksu.</p>
	<p>Przemysław Holko (P.H.)</p>	<p>Analityk</p>	<p>Ilościowa analiza danych, wykonanie obliczeń.</p>
	<p>Natalia Wiśniewska (N.W.)</p>	<p>Kierownik projektu</p>	<p>Opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie medycznych baz danych, włączenie/wykluczenie badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, kontrola poprawności wykonanych obliczeń, korekta merytoryczna i redakcyjna.</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa</p>		
<p>Konflikt Interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu Interesów.</p>		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ .....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	8
STRESZCZENIE .....	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	15
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	15
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	15
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	16
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	17
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	18
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	20
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	20
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	21
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	23
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	24
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	25
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	27
4.1. WSTĘP .....	27
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	28
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WYSOKO OCZYSZCZONEJ MENOTROPINY (PRODUKT LECZNICZY MENOPUR®; LUDZKA GONADOTROPINA MENOPAUALNA, HP-hMG) W KONTROLOWANEJ HIPERSTYMUŁACJI JAJNIKÓW W CELU WYWOŁANIA ROZWOJU MNOGICH PĘCHERZYKÓW W RAMACH TECHNIK ROZRODU WSPOMAGANEGO .....	30
5.1. [REDAKTOWANE] .....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] .....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] .....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] .....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] .....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] .....	[REDAKTOWANE]
WSPOMAGANEGO.....	30
[REDAKTOWANE] .....	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] .....	[REDAKTOWANE]
WSPOMAGANEGO.....	47
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	50
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	50
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	51
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WYSOKO OCZYSZCZONEJ MENOTROPINY (PRODUKT LECZNICZY MENOPUR®; LUDZKA GONADOTROPINA MENOPAUALNA, HP-hMG).....	53
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH .....	53
7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WYSOKO OCZYSZCZONEJ MENOTROPINY (PRODUKT LECZNICZY MENOPUR®, HP-hMG) .....	60
8. OPRACOWANIA (BADAŃ) WTÓRNE.....	61
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	61
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	61
9. DISKUSJA .....	63
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	72
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	75

12.	BIBLIOGRAFIA.....	79
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW .....	86
14.	ANEKS .....	89
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	89
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	98
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	99
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	100
14.5.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY.....	117
14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE .....	121
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	127
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	130
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD .....	140
14.10.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	144
14.11.	WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ .....	146
14.12.	ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE.....	147
14.13.	TABELE POMOCNICZE .....	153

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APT	ang. All-Patients-Treated Population; Określenie analizowanej populacji pacjentów w jednym z badań klinicznych; wszyscy pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do obu grup i otrzymywali porównywane preparaty gonadotropin
ART	ang. Assisted Reproduction Technology; Technika wspomaganego rozrodu
ASRM	ang. American Society for Reproductive Medicine; Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
CDSR	ang. Cochrane Database of Systematic Reviews; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. The Cochrane Central Register of Controlled Trials; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. Confidence Interval; Przedział ufności
CRD	ang. Center for Reviews and Dissemination; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
COH	ang. Controlled ovarian hyperstimulation; Kontrolowana hiperstymulacja jajników
COSTART	ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms; Terminologia działań niepożądanych
E	Estradiol
EBM	ang. Evidence Based Medicine; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EISG	ang. The European and Israeli Study Group; Akronim randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wysoko oczyszczonej menotropiny oraz rekombinowanej follitropiny alfa w kontrolowanej hiperstymulacji jajników
EMA	ang. European Medicines Agency; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. Excerpta Medica Database; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. Elsevier's Life Science Thesaurus; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. European Public Assessment Report; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESHRE	ang. European Society of Human Reproduction and Embryology; Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii
ET	ang. Embryon Transfer; Przeniesienie zarodków
FDA	ang. Food and Drug Administration; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIRM	ang. First IVF-ICSI Cycle Recombinant FSH versus Menotropin; Akronim randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wysoko oczyszczonej menotropiny oraz rekombinowanej follitropiny alfa/beta w kontrolowanej hiperstymulacji jajników
FSH	ang. Follicle-stimulating Hormone; Hormon folikulotropowy; folikulotropina; follitropina
rFSH	ang. Recombinant Follicle-stimulating Hormone; Rekombinowana folikulotropina; rekombinowana follitropina
GIFT	ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer; Przeniesienie gamety do jajowodu
GnRH	ang. Gonadotropin Releasing Hormone; Hormon uwalnający gonadotropinę; gonadoliberyna
GRADE	ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Skala oceny siły dowodów naukowych
hCG	ang. Human Chorionic Gonadotropin; Ludzka gonadotropina kosmówkowa
hMG	ang. Human Menopausal Gonadotropin; Ludzka menopauzalna gonadotropina; menotropina



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HP-hMG	ang. Highly-Purified Human Menopausal Gonadotropin; Wysoko oczyszczona ludzka menopauzalna gonadotropina; wysoko oczyszczona menotropina
HTA	ang. Health Technology Assessment; Ocena Technologii Medycznych
ICSI	ang. Intracytoplasmic Sperm Injection; Śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej
INAHTA	ang. International Network of Agencies for Health Technology Assessment; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. Intention To Treat; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU	ang. International Unit; Jednostka międzynarodowa
IUI	ang. Intrauterine Insemination; Zapłodnienie wewnątrzmaciczne
IVF/ET	ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer; Zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka
LH	ang. Luteinizing hormone; Hormon luteinizujący, lutropina
MD	ang. Mean Difference; Średnia różnica zmian
MEDLINE	ang. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MERIT	ang. Menotropin vs Recombinant FSH In vitro Fertilisation Trial; Akronim randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wysoko oczyszczonej menotropiny oraz rekombinowanej folitropiny alfa w kontrolowanej hiperstymulacji jajników
MESH	ang. Medical Subject Headings; Język hasel przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MHRH	ang. The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Clinical Excellence; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. Number Needed to Harm; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. Number Needed to Treat; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. Newcastle-Ottawa Scale; Skala oceny wiarygodności badań przeprowadzonych bez randomizacji, badań obserwacyjnych
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OHSS	ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome; Zespół hiperstymulacji jajników
OR	ang. Odds Ratio; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PCO	ang. Polycystic Ovary Syndrome; Zespół policystycznych jajników
PICO	ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PPA (PP)	ang. Per Protocol Analysis; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PR	ang. Pregnancy Rate; Wskaźnik/częstość rozwoju ciąży
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses;
RB	ang. Relative Benefit; Korzyść względna

Menopur® (wysoko oczyszczona menopropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RR	ang. Relative Risk; Ryzyko względne
SD	ang. Standard Deviation; Odchylenie standardowe
TVUS	ang. Transvaginal Ultrasound; Przezpochwowe badanie ultrasonograficzne
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WMD	ang. Weighted Mean Difference; Średnia ważona różnica
WHO	ang. World Health Organization; Światowa Organizacja Zdrowia

### ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŹNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [106]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.



## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [104], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration [105] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [106].
- **Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora i analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Health Economics Consulting (HEC 2013).**
- W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: randomizowane badania kliniczne, prospektywne badanie kohortowe, badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne, retrospektywne lub bez grupy kontrolnej), badania nieopublikowane, publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, a także opracowania (badania) wtórne.

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

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

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>1</sup> <http://spin.org.pl/wp-content/uploads/Post%C4%99powanie-z-niep%C5%82odn%C4%85-par%C4%851.pdf>

## STRESZCZENIE

### Cel analizy klinicznej:

ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG)

### Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Health Economics Consulting (HEC 2013),
- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [104], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [105] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [106],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE – dostęp przez PubMed, EMBASE, Cochrane, CRD oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali Jadad (randomizowane badania kliniczne) oraz skali NOS (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali GRADE,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirect®.

### Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 9 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej wysoko oczyszczonej menotropiny (HP-hMG) opisanych w 14 referencjach [1], [2]-[5], [6], [7]-[8], [9], [10]-[11], [12], [13], [14],
- 1 prospektywne badanie kohortowe dotyczące efektywności klinicznej HP-hMG w bezpośrednim porównaniu do rFSH (alfa lub beta) [15],
- 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące efekty kliniczne stosowania HP-hMG względem standardowej hMG [16]-[17],
- 5 badań o niższej wiarygodności, w tym: 2 retrospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną [18], [19] oraz 1 retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne [20]-[21], w których porównywano efekty kliniczne stosowania HP-hMG względem rFSH alfa (lub rFSH alfa/beta); retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej [22] oceniające skuteczność kliniczną HP-hMG i będące subanalizą badania RCT [2]-[5], a także retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną [23] porównujące skuteczność kliniczną HP-hMG względem standardowej hMG w analizowanym wskazaniu,
- 9 badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania wysoko oczyszczonej menotropiny w analizowanym wskazaniu [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32],
- 6 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [33], raporty FDA [34], [35], [36], [37], raport MHRH [38],



- 8 przeglądów systematycznych z meta-analizą, uwzględniających zarówno badania kliniczne dotyczące zastosowania wysoko oczyszczonej menotropiny (HP-hMG), jak i badania dotyczące zastosowania standardowej menotropiny (hMG) względem rFSH [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46],
- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą, w których uwzględniono badania kliniczne dotyczące zastosowania tylko standardowej hMG względem rFSH/FSH [47], [48],
- 4 analizy zbiorcze [49], [50], [51] (dotyczą wyników pierwotnych badań randomizowanych [1] oraz [2]-[5]), [52] (dotyczy wyników badań wtórnych [39], [42], [44]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of three thick black horizontal bars]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG) [REDACTED] w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART), w szczególności takich jak: zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/Embryo Transfer, IVF/ET), przeniesienie gamet do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer, GIFT) i śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI).

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [104], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration – „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0” z marca 2011 roku [105] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [106]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora i analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Health Economics Consulting (HEC 2013).

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),

- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## **2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [104] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano Indeksację synonimów MeSH (ang. Medical Subject Headings) oraz Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz



danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- Medline – dostęp przez PubMed,
- Embase®,
- Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
- European Medicines Agency (EMA),
- Health Canada.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach w dniach 10.08.-12.08.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu



decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. Medical Subject Heading) oraz Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- Medline – dostęp przez Pubmed,
- Embase<sup>®</sup>,
- Cochrane Library,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. European Society of Human Reproduction and Embryology ([www.eshre.eu](http://www.eshre.eu)) oraz American Society for Reproductive Medicine ([www.asrm.org](http://www.asrm.org)) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach w dniach 10.08.-12.08.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. population) – stanowią chore poddawane kontrolowanej

hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, w szczególności takich jak zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka, przeniesienie gamety do jajowodu oraz śródcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej,

- (I) Interwencję wnioskowaną (ang. intervention) – stanowi stosowanie produktu leczniczego Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG),

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. outcome) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: odsetkiem ciąż trwających, odsetkiem ciąż klinicznych, odsetkiem żywych urodzeń) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, takich jak m.in.: zespół hiperstymulacji jajników, poronienia (utrata ciąży), rozwój ciąży pozamacicznej, wzdęcie brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje w miejscu iniekcji, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz ryzykiem wycofania z badania w powodu działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. study) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowiły: chore poddawane kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego,

badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania wysoko oczyszczonej menotropiny (produkt leczniczy Menopur®, HP-hMG)

- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania wysoko oczyszczonej menotropiny względem wybranego komparatora (technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) wysoko oczyszczonej menotropiny z wybranym komparatorem

(technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie technologii wnioskowanej i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,

- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad.

## **2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA**

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. European Medicines Agency), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. Food and Drug Administration),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- Health Canada,
- WHO (The Uppsala Monitoring Centre),
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,
- Thompson Micromedex®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## **2.6. SELEKCJA INFORMACJI**

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej

(ang. efficacy), jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; table pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: table opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,

- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [104].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali Jadad (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej [108].

Szczegółowy opis skali Jadad przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali Jadad.

Skala Jadad umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy [108].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale), rekomendowaną przez Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [104]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy,

przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [109], [110], [111].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- Identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „compliance”).

## 2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. superiority) czy badanie niegorszy (ang. non-inferiority)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. Relative Benefit, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. Confidence Interval) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. Number Needed to Treat; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. Number Needed to Harm; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości  $p$ . Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. Relative Risk, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. Confidence Interval), parametru bezwzględnego – NNT (ang. Number Needed to Treat; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. Number Needed to Harm; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości  $p$  [112].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. Odds Ratio, OR) obliczanego metodą Peto.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto oraz wartości  $p$ ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów



bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście Cochran Q była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą random effects. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą fixed effects.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®,
- STATA 12 SE.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego),

pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Health Economics Consulting [107].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. population)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chore poddane kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. intervention)** stanowi podanie wysoko oczyszczonej menotropiny (produkt leczniczy Menopur®; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG).

[REDACTED]  
[REDACTED] Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatora zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Health Economics Consulting (HEC 2013).

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. outcome)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - odsetek ciąż trwających,
  - odsetek ciąż klinicznych,
  - odsetek żywych urodzeń,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (m.in. zespołu hiperstymulacji jajników, poronień (odsetek ciąż utraconych), rozwoju ciąży pozamacicznej, wzdęcia brzucha, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji w miejscu iniekcji),
  - jakichkolwiek działań niepożądanych,
  - ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych,
  - wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.



#### **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

##### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M, N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).



#### 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Database	Search Strategy	Records Identified	Records Excluded	Records Included
PubMed	...	...	...	...
Embase	...	...	...	...
Cochrane	...	...	...	...
...	...	...	...	...



Menopur<sup>®</sup> (wysoko czyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach techniki rozroду wspomaganego.  
 Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.


5. Analiza efektywności klinicznej wysoko oczyszczonej menotropiny (produkt leczniczy Menopur®; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach RCT i non-RCT włączonych do analizy klinicznej i dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie kliniczne [ref.]	Badanie
		Populacja ogólna
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
Cięża trwające [n, %]	[1]	+ główny punkt końcowy badania (potwierdzenie za pomocą dopochwowego badania USG rozwoju klinicznej ciąży w 10. tygodniu po pobraniu oocytu w jednym cyklu leczenia po przeniesieniu zarodków w jednym cyklu leczenia)
	[2]-[5]	+ główny punkt końcowy badania (potwierdzenie za pomocą dopochwowego badania USG co najmniej jednego żywego płodu w jamie macicy w 10.-11. tygodniu po przeniesieniu zarodków w jednym cyklu leczenia)
	[6]	+ główny punkt końcowy badania (potwierdzenie w badaniu USG bicia serca płodu w jamie macicy po 10. tygodniu od przeniesienia zarodków)
	[7]-[8]	+ główny punkt końcowy badania (potwierdzenie w badaniu USG co najmniej jednego żywego płodu w jamie macicy po 20. tygodniu rozwoju ciąży)
	[9]	+ (potwierdzenie w badaniu USG co najmniej jednego żywego płodu w jamie macicy w 10. tygodniu po pobraniu oocytów)
	[12]	+ główny punkt końcowy badania (potwierdzenie bicia serca płodu po 9. tygodniu od pierwszego pozytywnego testu ciążowego)
	[10]-[11], [13], [15]	+
Cięża kliniczne [n, %]	[1]	+ (potwierdzenie w badaniu USG rozwoju ciąży w co najmniej 4. tygodniu po pobraniu oocytu)
	[2]-[5]	+ (potwierdzenie za pomocą dopochwowego badania USG co najmniej jednego pęcherzyka ciążowego w jamie macicy i stwierdzenie bicia serca w 5.-6. tygodniu po przeniesieniu zarodków)
	[7]-[8]	+ (potwierdzenie w badaniu USG co najmniej jednego pęcherzyka ciążowego w jamie macicy i stwierdzenie bicia serca w 4.-5. tygodniu po przeniesieniu zarodków)
	[9]	+ (potwierdzenie w badaniu USG obecności pęcherzyka ciążowego w jamie macicy w 28.-35. dniu po przeniesieniu zarodków)
	[13], [14]	+
Żywe urodzenie [n, %]	[2]-[5], [6], [7]-[8],	+
	[9], [15]	+ główny punkt końcowy badania

5.1. Analiza efektywności klinicznej wysoko oczyszczonej menotropiny (ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG) w porównaniu do rekombinowanej folitropiny alfa (rFSH alfa) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego



Profil bezpieczeństwa		
Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) [n, %]	[1], [2]-[5], [6], [7]-[8], [10]-[11], [12], [15]	+
Utrata ciąży (poronienia) [n, %]	[1], [2]-[5], [7]-[8], [9], [10]-[11], [12], [15]	+
Ciąże pozamaciczne [n, %]	[2]-[5], [7]-[8], [15]	+
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym także związane z leczeniem [n, %]	[1], [2]-[5], [6], [12]	+
Ciężkie (ang. serious) działania niepożądane [n, %]	[1], [6], [12]	+
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe [n, %]	[1], [2]-[5], [12]	+
Reakcje w miejscu iniekcji [n, %]	[1], [12]	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

W badaniach włączonych do analizy wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. intention to treat) obejmującej wszystkie zrandomizowane do porównywanych grup, które rozpoczęły leczenie. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (ang. safety analysis), definiowanej jako wszystkie pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę gonadotropin.

Okres leczenia w uwzględnionych badaniach klinicznych określono jako: czas podawania gonadotropin w ramach kontrolowanej hiperstymulacji jajników (najczęściej - maksymalnie 20 dni; od 1. dnia stymulacji jajników, do uzyskania  $\geq 3$  pęcherzyków o średnicy 16-20 mm [i w zależności od badania - predefiniowanego stężenia estradiolu w surowicy krwi], następnie podania gonadotropiny kosmówkowej i pobrania oocytów). Okres obserwacji obejmował okres od rozpoczęcia kontrolowanej hiperstymulacji jajników do udokumentowania ciąży klinicznej/ ciąży trwającej lub porodu.

W badaniach [1], [2]-[5], [7]-[8], [9] porównywane gonadotropiny podawano w początkowej dawce wynoszącej 225 IU/dobę (po 4-5 dniach dawka była modyfikowana w zależności od indywidualnej odpowiedzi na stymulację; w badaniach [1], [2]-[5] maksymalnie do 450 IU/dobę, w badaniu [7]-[8] maksymalnie do 300 IU/dobę). W badaniach [10]-[11], [12] początkowa dawka gonadotropin wynosiła 150 IU/dobę (z możliwością dostosowania dawki w zależności od indywidualnej odpowiedzi na stymulację; w badaniu [10]-[11] maksymalnie do 300 IU/dobę). W badaniu [14] gonadotropiny stosowano w początkowej dawce wynoszącej 300 IU/dobę (z możliwością dostosowania), natomiast w badaniu [6] zastosowano stałą dawkę gonadotropin wynoszącą 150 IU/dobę. W publikacji [13] nie podano informacji odnośnie dobowych, stosowanych dawek gonadotropin, z kolei w referencyjnych badaniach [9], [12] oraz [14] nie podano maksymalnych dobowych dawek gonadotropin. W nierandomizowanym badaniu [15] gonadotropiny stosowano w zakresie dostosowanych dawek 75-300 IU/dobę, przy czym początkowa dawka wynosiła najczęściej 150 IU/dobę.





Dawki leków zastosowane w randomizowanych badaniach [1], [2]-[5], [6], [7]-[8], [9], [10]-[11], [12], a częściowo także w badaniu [15] były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) [33] oraz [redacted] [113] (zalecana początkowa dawka HP-hMG wynosi 75-150 IU/dobę, natomiast maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 225 IU [33]; analogicznie w przypadku [redacted] [113]). W publikacji [13] nie podano początkowej dawki stosowanych gonadotropin, natomiast w publikacji [14] zastosowana dawka początkowa była wyższa niż zalecana, maksymalna dawka dobową.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



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

5.1. Analiza efektywności klinicznej wysoko oczyszczonej menotropiny (ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG) w porównaniu do rekombinowanej folitropiny alfa (rFSH alfa) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego



						I
						I
						I
						I
						I

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Menopur® (wysoko oczyszczona -menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1. Analiza efektywności klinicznej wysoko oczyszczonej menotropiny (ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG) w porównaniu do rekombinowanej follitropiny alfa (rFSH alfa) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

wyniki badania  
wybiste z zinnalnie MAPIE (3), w której wykazano, że w porównaniu do rFSH albo zastawiciele HP-  
HMG w cyku IVF wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie większej liczby zarodków o najwyższej  
akości/obrane coroty, a także istotnie wyższego wskaźnika cięż twalaczych oraz wskaźnika żywych  
rodzeń w przypadku przeniesienia tylko zarodków wysokiej jakości i największymi sukcesami  
niebłantaczymi. Porównanie tych wskaźników bez względu na jakość uzyskanych i przeniesionych  
zarodków wskazało jednak na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi  
leczadłami. W przypadku badania RCT (1) z przeprowadzonej badania bez randomizacji, US  
z przeprowadzonej analizie porównawczej wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy  
zastawieniem HP-HMG a rFSH w odniesieniu wskaźnika cięż klinicznych i cięż twalaczych (13), a  
także prawdopodobieństwa rozwoju ciąży w tym rozwoju ciąży po przeniesieniu poprzednio  
przeznaczonych zarodków, jak i szansy żywego urodzenia (14).

[Redacted text block]





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



						I
						I
						I
						I
						I
						I
						I
						I
						I
						I
						I
						I
						T
						I
						I
						I
						I
						I
						I



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text]

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

5.1. Analiza efektywności klinicznej wysoko oczyszczonej menopropiny (ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG) w porównaniu do rekombinowanej folitropiny alfa (rFSH alfa) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Analiza efektywności klinicznej wysoko oczyszczonej menotropiny (ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG) w porównaniu do standardowej menotropiny (hMG) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego



■

[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]



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

5.2. Analiza efektywności klinicznej wysoko oczyszczonej menotropiny (ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG) w porównaniu do standardowej menotropiny (hMG) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa wysoko oczyszczonej menotropiny (produkt leczniczy Menopur®; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG)



[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]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa wysoko oczyszczonej menotropiny (produkt leczniczy Menopur®; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG)



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa wysoko oczyszczonej menotropiny (produkt leczniczy Menopur®; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG)



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Menopur® (wysoko czyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



█	█	█	█
█	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa wysoko oczyszczonej menopiny (produkt leczniczy Menopur®; ludzka gonadotropina menopauzalna, HP-hMG)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

8. Opracowania (badania) wtórne

8.1. Wstęp do omówienia opracowań (badań) wtórnych



[The entire body of the page is redacted with black bars.]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[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 the main body of the systematic review, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.]

10. Ograniczenia analizy klinicznej



[The following text is entirely redacted with black bars.]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Wnioski koŃcowe



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

E. [REDACTED]

11. Wnioski końcowe



[REDACTED]



## 12. BIBLIOGRAFIA

### HP-hMG vs rFSH alfa

#### Randomizowane badania kliniczne

- [1] European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm Injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertil Steril.* 2002 Sep;78(3):520-8.
- [2] Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 2006 Dec;21(12):3217-27.
- [3] Ziebe S, Lundin K, Janssens R, Helmgård L i wsp. Influence of ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters in patients undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2007 Sep;22(9): 2404-13.
- [4] Smitz J, Andersen AN, Devroey P, Arce JC; MERIT Group. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Hum Reprod.* 2007 Mar;22(3):676-87.
- [5] Ziebe S, Lundin K, Janssens R, Helmgård L i wsp. Comparison of embryo quality after stimulation with highly purified menotrophin and recombinant FSH in IVF cycles. The 21st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2005.155.O-205.
- [6] Hompes PG, Broekmans FJ, Hoozemans DA, Schats R; FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm Injection patients. *Fertil Steril.* 2008 Jun;89(6):1685-93.
- [7] Bosch E, Vidal C, Labarta E, Simon C i wsp. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists--a randomized study. *Hum Reprod.* 2008 Oct;23(10):2346-51.
- [8] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00669786> (Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin Versus Recombinant Follicle Stimulating Hormone in Ovarian Hyperstimulation With Gonadotropin Releasing Hormone Antagonists. A Randomized Study), sierpień 2013.
- [9] Ye H, Huang G, Pei L, Zeng P i wsp. Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Jul;28(7):540-4.
- [10] Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni GE i wsp. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod.* 2003 Jun;18(6):1194-9.
- [11] Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni G i wsp. Elevated efficacy of highly purified human menopausal gonadotropin (HP hMG) for intracytoplasmic sperm injection (ICSI): Results of a prospective, randomized, controlled trial comparing HP hMG to recombinant Follicle-Stimulating hormone (r-hFSH). *Fertil Steril.* 2002; 78(3 Suppl 1), S53. <http://www.deepdyve.com/lp/elsevier/elevated-efficacy-of-highly-purified-human-menopausal-gonadotropin-hp-ROI5s99sKd>, sierpień 2013.
- [12] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00257556> (A Prospective, Open Label, Randomised, Parallel Group, Comparative Pilot Study to Study the Efficacy and Safety of Highly Purified Menotrophin Versus Recombinant FSH (Follitropin Alfa) Administered Subcutaneously to Subfertile Female Patients Undergoing IVF Using Antagonist Downregulation), sierpień 2013.
- [13] Aydin Y, Cepni I, Ocal P, Aydin B i wsp. A randomised open-label trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH agonist cycle. *Human reproduction (Oxford, England)* 2012; 27 Suppl 2: ii248.P-351.
- [14] Bosch E, Vidal C, Crespo J, Simon C i wsp. Highly purified hMG vs rec-FSH in GnRH antagonist cycles. The 21st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2005: i115.P-323.

#### Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną

- [15] Bjercke S, Tanbo T, Abyholm T, Omland A i wsp. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or

recombinant FSH in patients undergoing their first treatment cycle of IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Aug;89(8):1053-60.

### HP-hMG vs hMG

#### Randomizowane badania kliniczne

- [16] Keye WR, Webster B, Dickey R, Somkuti S i wsp. Subcutaneously administered Menopur, a new highly purified human menopausal gonadotropin, causes significantly fewer injection site reactions than Repronex in subjects undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Nov 9;3:62.
- [17] Marshall D, Webster B, Najmabadi S, Dickey R i wsp. Highly purified (HP) Repronex SC and HP-Repronex IM are as effective as Repronex SC in a prospective, randomized clinical trial evaluating controlled ovarian hyperstimulation (COH) in patients undergoing in-vitro fertilization (IVF) (abstract). *Fertil Steril.* 2002; 77(4 Suppl 3): S15. <http://www.deepdyve.com/lp/elsevier/highly-purified-hp-repronex-sc-and-hp-repronex-im-are-as-effective-as-vz9yPrdGWY/L>, sierpień 2013.

### B. Badania o niższej wларыgodności

#### HP-hMG vs rFSH alfa

##### Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną

- [18] Esteves SC, Schertz JC, Verza S Jr, Schneider DT i wsp. A comparison of menotropin, highly-purified menotropin and follitropin alfa in cycles of intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 Oct 14;7:111.
- [19] Trew GH, Brown AP, Gillard S, Blackmore S i wsp. In vitro fertilisation with recombinant follicle stimulating hormone requires less IU usage compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: results from a European retrospective observational chart review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Nov 8;8:137.

##### Badania kliniczno-kontrolne

- [20] Turhan N, Pekel A, Ayrim A, Kasap B i wsp. Effectiveness of HP-hMG versus r-FSH in patients undergoing IVF/ICSI cycles with moderate male-factor infertility. *Turk J Med Sci* 2013; 43:144-149.
- [21] Dalal RJ, Pai H, Palshetkar N. Effectiveness of HP-hMG vs r-FSH in Patients undergoing IVF/ICSI Cycles with Moderate Male Factor Infertility. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2012; 3(2):51-56.

#### HP-hMG

##### Retrospektywna analiza bez grupy kontrolnej

- [22] Arce JC, Smiltz J. Live-birth rates after HP-hMG stimulation in the long GnRH agonist protocol: association with mid-follicular hCG and progesterone concentrations, but not with LH concentrations. *Gynecol Endocrinol.* 2013 January; 29(1): 46-50.

#### HP-hMG vs hMG

##### Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną

- [23] Orvieto R, Meltzer S, Liberty G, Rablson J i wsp. Human menopausal gonadotropin versus highly purified-hMG in controlled ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilisation: does purity improve outcome? *Gynecol Endocrinol.* 2010 Oct;26(10):733-5.

### C. Badania nieopublikowane

- [24] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703728> (SHOview Observational Study. Controlled Ovarian Stimulation by HP-hMG for IVF / ICSI Cycles: Study on Ovarian Hyper Stimulation Syndrome in a Cohort of Women From 18 to 36 Years Old), sierpień 2013.
- [25] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01250821> (Gonadotrophin Dosage Using a Threshold Nomogram for Ovulation Induction in WHO Group II Anovulatory Infertility), sierpień 2013.
- [26] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01312766> (Safety and Efficacy Study Comparing a New hMG Formulation



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- (hMG-IBSA) to a Reference Product (Menopur®) in Patients Undergoing Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilisation (IVF)), sierpień 2013.
- [27] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225835> (Effect of Highly Purified Menotrophin and Recombinant Follicle Stimulating (rFSH, Follicitrophin Alpha) In Subfertile Female Patients Undergoing IVF on Progesterone Serum Levels During the Follicular Phase and Their Possible Use as Predictors for the Success Rate of Ongoing Pregnancies), sierpień 2013.
- [28] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202123> (Post Marketing Surveillance of MENOPUR),
- [29] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334425> (The Effect of LH-Priming During Early Follicular Phase on Ovarian Response and Pregnancy Outcome in GnRH $\alpha$  Down-Regulated Women, Stimulated With Exogenous Gonadotrophins in IVF Treatment), sierpień 2013.
- [30] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345812> (Time-lapse Assessed Evaluation of Embryo Development After Stimulation With Either Recombinant Follicle Stimulating Hormone (FSH) or Urine-derived Follicle Stimulating Hormone (FSH), sierpień 2013.
- [31] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872247> (A Pilot Study on the Effect of Ovarian Stimulation With r-hLH/r-hFSH, r-hFSH and hMG In Reducing Apoptosis Rate In Cumulus Cells of Patients Undergoing ICSI), sierpień 2013.
- [32] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331720> (Assessment of the Effectiveness and Tolerability of Ovarian Hyperstimulation Protocols Which Are the Most Common in Clinical Practice Using High Purified Gonadotrophins (u-FSH-HP y u-hMG-HP) in IVF/ICSI), sierpień 2013.

#### D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

##### EMA

- [33] Charakterystyka Produktu Leczniczego Menopur®.

##### FDA

- [34] Menopur® (menotropins for injection, USP) for subcutaneous injection. NDA 21-663. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/21663bl1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21663bl1.pdf), sierpień 2013.
- [35] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-663\\_Menopur%20For%20Injection\\_medr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-663_Menopur%20For%20Injection_medr.PDF), sierpień 2013.
- [36] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-663\\_Menopur%20For%20Injection\\_pharmr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-663_Menopur%20For%20Injection_pharmr.PDF), sierpień 2013.
- [37] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-663\\_Menopur%20For%20Injection\\_statr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-663_Menopur%20For%20Injection_statr.PDF), sierpień 2013.

##### Inne doniesienia naukowe

- [38] The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Menopur 600 IU & 1200 IU. Powder and solvent for solution for injection (menotrophin). PL 03194/0106-0107. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con108646.pdf>, sierpień 2013.

#### E. Opracowania (badania) wtórne

##### Przeglądy systematyczne z meta-analizą

- [39] Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F i wsp. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2008 Feb;23(2):310-5.
- [40] Jee BC, Suh CS, Kim YB, Kim SH i wsp. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. Gynecol Obstet Invest. 2010;70(2):132-7.
- [41] Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, i wsp. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2009 Jun;25(6):372-8.
- [42] Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT i wsp. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2008 Jan;16(1):81-8.



- [43] Leher P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8:112.
- [44] van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2003 Nov;80(5):1086-93.
- [45] van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A i wsp. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD005354. doi: 10.1002/14651858.CD005354.pub2.
- [46] Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Ovulation induction in the new millennium: recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin. *Gynecol Endocrinol.* 2005 Mar;20(3):161-9
- [47] Daya S. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization: Results of a meta-analysis. *Horm Res* 1995;43:224-229.
- [48] Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: A meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000; 73(2):338-343.

#### Analizy zbiorcze

- [49] Platteau P, Nyboe Andersen A, Loft A, Smitz J i wsp. Highly purified HMG versus recombinant FSH for ovarian stimulation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online.* 2008 Aug;17(2):190-8.
- [50] Arce JC, Sorensen P. Pooled Analysis of Two Large Randomized Trials Comparing Ongoing Pregnancy Rates With Highly Purified Menotropin and Recombinant FSH in IVF Cycles. *Fertil Steril.* 2005; 84: S320.
- [51] Sørensen P, Arce JC. Live birth rate in IVF cycles is significantly higher after stimulation with highly purified menotropin compared with recombinant FSH. *Human Reproduction* 2006; 21(Suppl): i124.P-322.
- [52] Afnan M. Identifying real differences in live birth rates between HMG and rFSH in IVF. *Reprod Biomed Online.* 2009;18 Suppl 2:25-30.

#### **F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**

- [53] Platteau P, Andersen AN, Balen A, Devroey P i wsp. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotropin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2006 Jul;21(7):1798-804.
- [54] Sagnella F, Moro F, Lanzone A, Tropea A i wsp. A prospective randomized noninferiority study comparing recombinant FSH and highly purified menotropin in intrauterine insemination cycles in couples with unexplained infertility and/or mild-moderate male factor. *Fertil Steril.* 2011 Feb;95(2):689-94.
- [55] Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce JC. Menopur in GnRH Antagonist Cycles with Single Embryo Transfer Trial Group. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2012 Mar;97(3):561-71.
- [56] Nyboe Andersen A, Pellicer A, Devroey P and Arce JC. A randomised trial (MEGASET) comparing highly purified menotropin and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with single blastocyst transfer. *Human reproduction (Oxford, England)*, 2011, 26 Suppl 1, i118 Abstract no: O-296.
- [57] Devroey P, Pellicer A, Nyboe Anderson A, Arce JC. Cumulative live birth rates after compulsory single blastocyst transfer in fresh and frozen cycles: follow up data from a RCT comparing HP- hMG and rFSH. *Human reproduction (Oxford, England)* 2012; 27 Suppl 2: ii302-ii337. P-510.
- [58] Nyboe Andersen A, Devroey P, Arce JC. Live birth rate after single blastocyst transfer in a GnRH antagonist cycle using highly purified menotropin or recombinant FSH for controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2011; 96 Suppl(3): S176. P-234. <http://www.deepdyve.com/lp/elsevier/live-birth-rate-after-single-blastocyst-transfer-in-a-gnrh-antagonist-3EYP6XwbUI/1>, sierpień 2013.
- [59] Helmggaard L, Klein BM, Arce JC. Twice-daily assessments of the local tolerability associated with a new MENOPUR multi-dose formulation during controlled ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011; 26 Suppl 1:i236.P-



- 299.
- [60] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00884221> (A Randomized, Open-label, Assessor-blind, Parallel Groups, Multicentre Trial Comparing the Efficacy of MENOPUR Versus Recombinant FSH in Controlled Ovarian Stimulation Following a GnRH Antagonist Protocol and Single Embryo Transfer), sierpień 2013.
- [61] Miller CE, Zbella E, Webster BW, Doody KJ i wsp. Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles. *J Reprod Med.* 2013 Mar-Apr;58(3-4):153-60.
- [62] Miller CE, Zbella E, Webster BW, Doody KJ i wsp. Menopur versus rFSH in GnRH antagonist cycles. *Fertil Steril.* 2009; 92 Suppl 1(3): S150.
- [63] Petanovski Z, Dimitrov G, Aydin B, Hadzi-Lega M i wsp. Recombinant FSH versus HP-HMG for controlled ovarian stimulation in Intracytoplasmic sperm injection cycles. *Med Arh.* 2011;65(3):153-6.
- [64] Carone D, Caropreso C, Vittl A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest.* 2012 Dec;35(11):996-1002.
- [65] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623570> (Prospective Randomized Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Ovarian Stimulation With Pergoveris® and Menopur® in Women With Severe Luteinizing Hormone (LH) and Follicular Stimulating Hormone (FSH) Deficiency), sierpień 2013.
- [66] Labarta E, Bosch E, Simon C, Remohi J i wsp. A prospective, randomized controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH + recombinant LH in women undergoing Intrauterine insemination: ovarian response and clinical outcomes. *Fertil Steril.* 2007; Vol 88 Suppl 1: S295.
- [67] Rashidi BH, Sarvi F, Tehrani ES, Zayeri F i wsp. The effect of HMG and recombinant human FSH on oocyte quality: a randomized single-blind clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;120(2):190-4.
- [68] Westergaard LG, Erb K, Laursen SB, Rex S, Rasmussen PE. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotropic women down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2001 Sep;76(3):543-9.
- [69] Turkcapar AF, Seckin B, Onalan G, Ozdener T i wsp. Human Menopausal Gonadotropin versus Recombinant FSH in Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing In Vitro Fertilization. *Int J Fertil Steril.* 2013; 6(4): 238-243.
- [70] Ng EH, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2001 Feb;16(2):319-25.
- [71] Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, i wsp. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2001 Feb;75(2):324-31.
- [72] Strehler E, Abt M, El-Danasouri I, De.Santo M i wsp. Impact of recombinant follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropins on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2001; 75(2):332-336.
- [73] Jansen CA, van Os HC, Out HJ, Coelingh Bennink HJ. A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and human menopausal gonadotrophins (Humegon) in non-down-regulated in vitro fertilization patients. *Human Reproduction* 1998;13:2995-99.
- [74] Balasch J, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E i wsp. Ovarian responses to recombinant FSH or HMG in normogonadotropic women following pituitary desensitization by a depot GnRH agonist for assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2003;7(1):35-42.
- [75] Bassil S, Wyns C, Donnez J. A randomized prospective cross-over study of highly purified follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotrophin for ovarian hyperstimulation in women aged 37-41 years. *J Assist Reprod Genet.* 2000 Feb;17(2):107-12.
- [76] Ku SY, Suh CS, Kim SH, Choi YM i wsp. A pilot study of the use of low dose human menopausal gonadotropin in ovulation induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Jul 1;109(1):55-9.
- [77] Ismail AF, Hesham AI, Salah Z, Khaled M i wsp. A prospective comparative study on IVF outcomes with either purified FSH or human menopausal gonadotrophin in downregulated normogonadotropic women. *Gynecol Obstet Invest.*



- 2002;53(4):220-3.
- [78] Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in Intrauterine Insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: A prospective, randomized study. *Human Reproduction* 2007; 22(1):97-100.
- [79] Simon A, Avidan B, Mordel N, Lewin A i wsp. The value of menotrophin treatment for unexplained infertility prior to an in-vitro fertilization attempt. *Hum Reprod.* 1991 Feb;6(2):222-6.
- [80] Goldfarb JM, Desai N. Follitropin- $\alpha$  versus human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 2003; 80(5):1094-1099.
- [81] Weissman A, Meriano J, Ward S, Gottlieb L i wsp. Intracytoplasmic sperm injection after follicle stimulation with highly purified human follicle-stimulating hormone compared with human menopausal gonadotropin. *J Assist Reprod Genet.* 1999 Feb;16(2):63-8.
- [82] Lee C, Mak FS, Keith J, Welsh D i wsp. A retrospective review comparing the use of Gonal-F and Metrodin-HP for in-vitro fertilisation (IVF). *Med J Malaysia.* 2003 Mar;58(1):94-8.
- [83] Duijkers IJM, Willemsen WNP, Hollanders HMG, Hamilton CJCM i wsp. Follicular fluid hormone concentrations after ovarian stimulation using gonadotrophin preparations with different FSH/LH ratios. II. Comparison of hMG and recombinant FSH. *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 1997; 42(6): 431-435.
- [84] Almog B, Azem F, Kapustiansky R, Azolal J i wsp. Intrafollicular and serum levels of leptin during in vitro fertilization cycles: Comparison between the effects of recombinant follicle-stimulating hormones and human menopausal gonadotropin. *Gynecological Endocrinology* 2011; 27(9): 666-668.
- [85] Balasch J, Fabregues F, Creus M i wsp. Pure and highly purified follicle-stimulating hormone alone or in combination with human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation after pituitary suppression in in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1996; 11:2400-4.
- [86] Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C i wsp. Modulation of folliculogenesis and steroidogenesis in women by graded menotrophin administration. *Hum Reprod.* 2002 Aug;17(8):2009-15.
- [87] Wechowski J, Connolly M, McEwan P, Kennedy R. An economic evaluation of highly purified HMG and recombinant FSH based on a large randomized trial. *Reprod Biomed Online.* 2007 Nov;15(5):500-6.
- [88] Wex-Wechowski J, Abou-Setta AM, Kildegaard Nielsen S, Kennedy R. HP-HMG versus rFSH in treatments combining fresh and frozen IVF cycles: success rates and economic evaluation. *Reprod Biomed Online.* 2010 Aug;21(2):166-78.
- [89] Lloyd A, Kennedy R, Hutchinson J, Sawyer W. Economic evaluation of highly purified menotrophin compared with recombinant follicle-stimulating hormone in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2003 Nov;80(5):1108-13.
- [90] Wechowski J, Connolly M, Schneider D, McEwan P i wsp. Cost-saving treatment strategies in in vitro fertilization: a combined economic evaluation of two large randomized clinical trials comparing highly purified human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone alpha. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4):1067-76.
- [91] Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT i wsp. HMG versus rFSH for ovulation induction in developing countries: A cost-effectiveness analysis based on the results of a recent meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* 2006; 12(2): 163-169.
- [92] Trew GH. Comparing highly purified hMG and rFSH in patients undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2007 Jun;22(6):1797-8; author reply: 1798-800.
- [93] Van Wely M, Van Der Veen F, Al-Inany H. Meta-analysis of recombinant FSH and urinary-derived gonadotrophins for IVF or ICSI (multiple letters). *Human Reproduction* 2003; 18(7):1554-1556.
- [94] Westergaard LW, Bossuyt PM, Van der Veen F, van Wely M. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD003973.
- [95] Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000061.
- [96] Lundin K, Ziebe S, Janssens R, Nyboe Andersen A i wsp. Three years frozen-thawed embryo replacement cycles and cumulative outcome with highly purified menotrophin or recombinant FSH in IVF cycles. *Human Reproduction.* European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE 24th Annual Meeting, Barcelona, 6-9 July 2008, 2008, 23 Suppl

1, I123 Abstract No: P

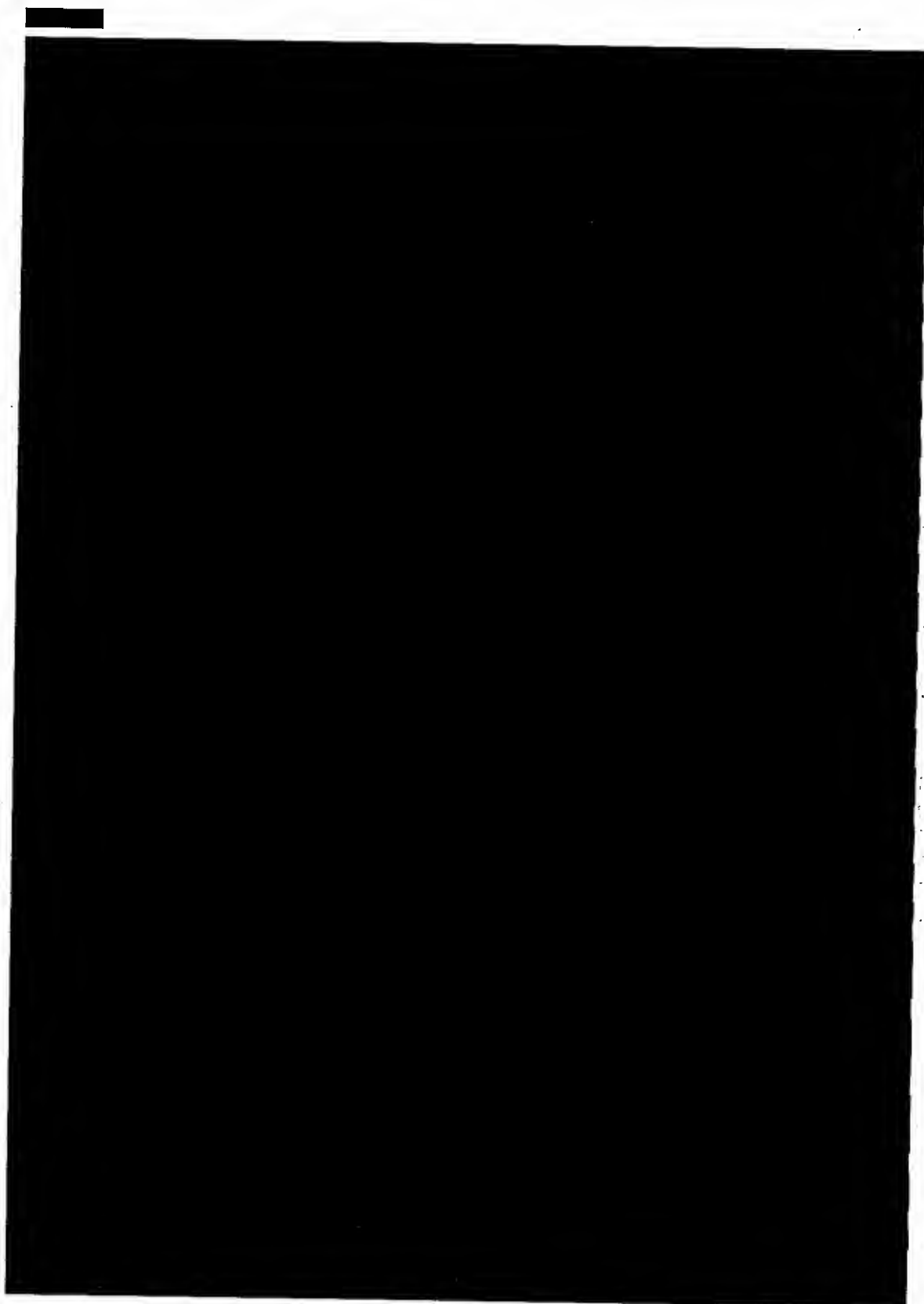
- [97] Myers ER, McCrory DC, Mills AA, Price TM i wsp. Effectiveness of Assisted Reproductive Technology Evidence Report/Technology Assessment No. 167 (Prepared by the Duke University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025.) AHRQ Publication No. 08-E012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2008.
- [98] Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reprod Biomed Online*. 2012 Jan;24(1):6-22.
- [99] 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 risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2006 Nov;13(5):628-38.
- [100] Siristatidis C, Sergeantanis TN, Kanavidis P, Trivella M i wsp. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: Impact on ovarian, endometrial and cervical cancer - A systematic review and meta-analysis *Human Reproduction Update* 2013;19(2):105-23.
- [101] Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A i wsp. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1644-53.
- [102] Kyrou D., Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Papanikolaou E.G., Bontis J. and Tarlatzis B.C. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009; 91(3):749-766.
- [103] Alviggi C, Cognigni GE, Morgante G i wsp. A prospective, randomised, investigator-blind, controlled, clinical study on the clinical efficacy and tolerability of two highly purified hMG preparations administered subcutaneously in women undergoing IVF. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Jul;29(7):695-9.

#### G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

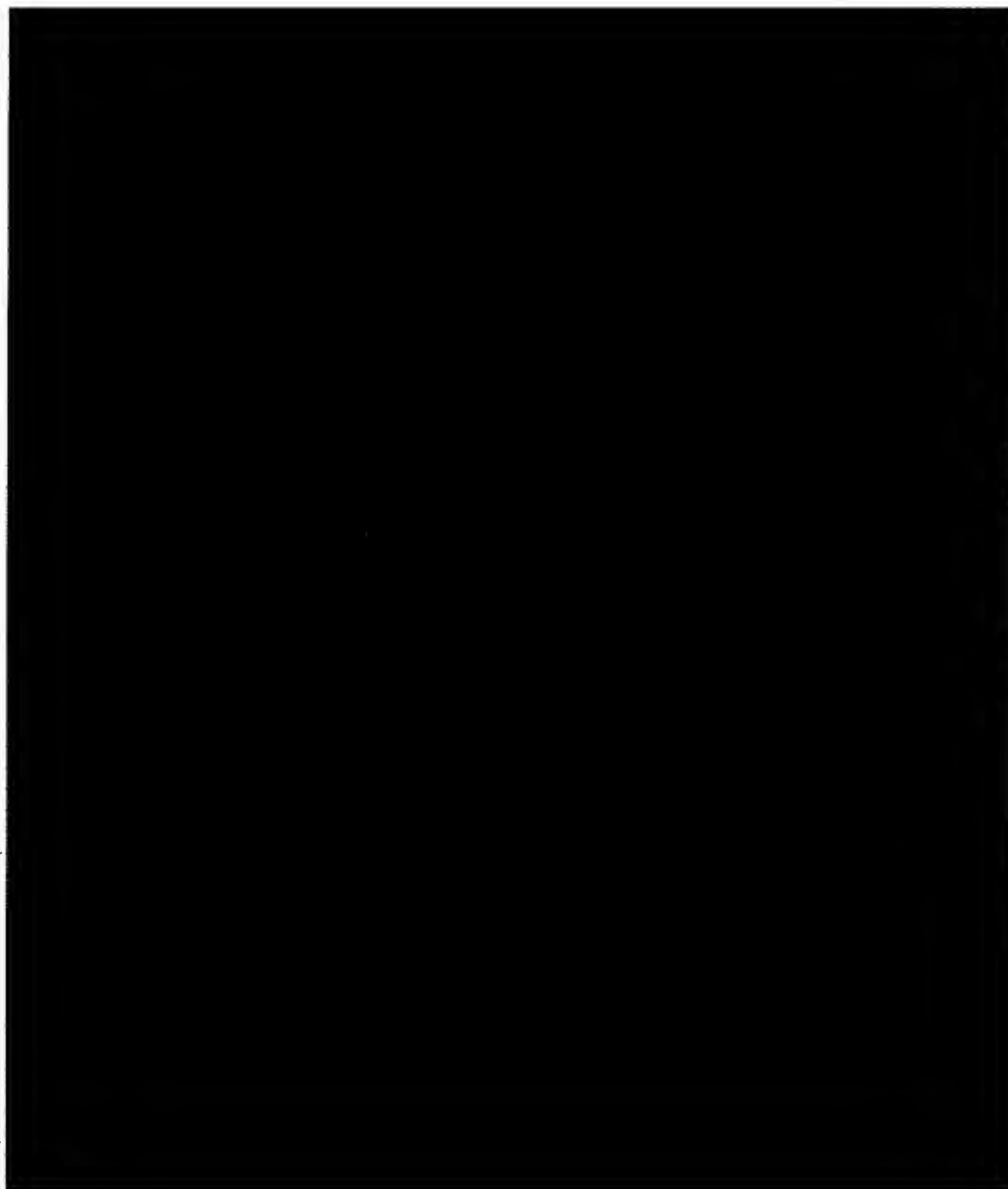
- [104] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), sierpień 2013.
- [105] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), sierpień 2013.
- [106] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=8&my=767&ma=019625>, sierpień 2013.
- [107] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Menopur® opracowana przez Health Economics Consulting, sierpień 2013.
- [108] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- [109] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [110] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336 (7651): 995-998.
- [111] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- [112] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [113] Charakterystyka Produktu Leczniczego Gonal-F® (rekombinowana folitropina alfa).
- [114] Strowitzki T. By treatment protocols: differences in treatment outcomes after antagonist downregulation. 5th World Congress on Ovation Induction. Rome, Italy, September 13-15, 2007.
- [115] Ulotka Produktu Leczniczego Repronex® (menotropina); <http://www.rxlst.com/repronex-drug/indications-dosage.htm>, sierpień 2013.
- [116] Kuczyński W. Kontrolowana hiperstymulacja jajników – ciągle otwarty problem kliniczny. *Gin Prakt* 2005; 84(4):73-77.
- [117] Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawelczyk L i wsp. Polish Gynecological Society and Polish Society for Reproductive Medicine recommendations for the diagnosis and treatment of infertility. *Ginekol Pol*. 2012; 83:149-154.



**13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW**



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■	■



Menopur<sup>®</sup> (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.







[Redacted text]

[Redacted text]



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



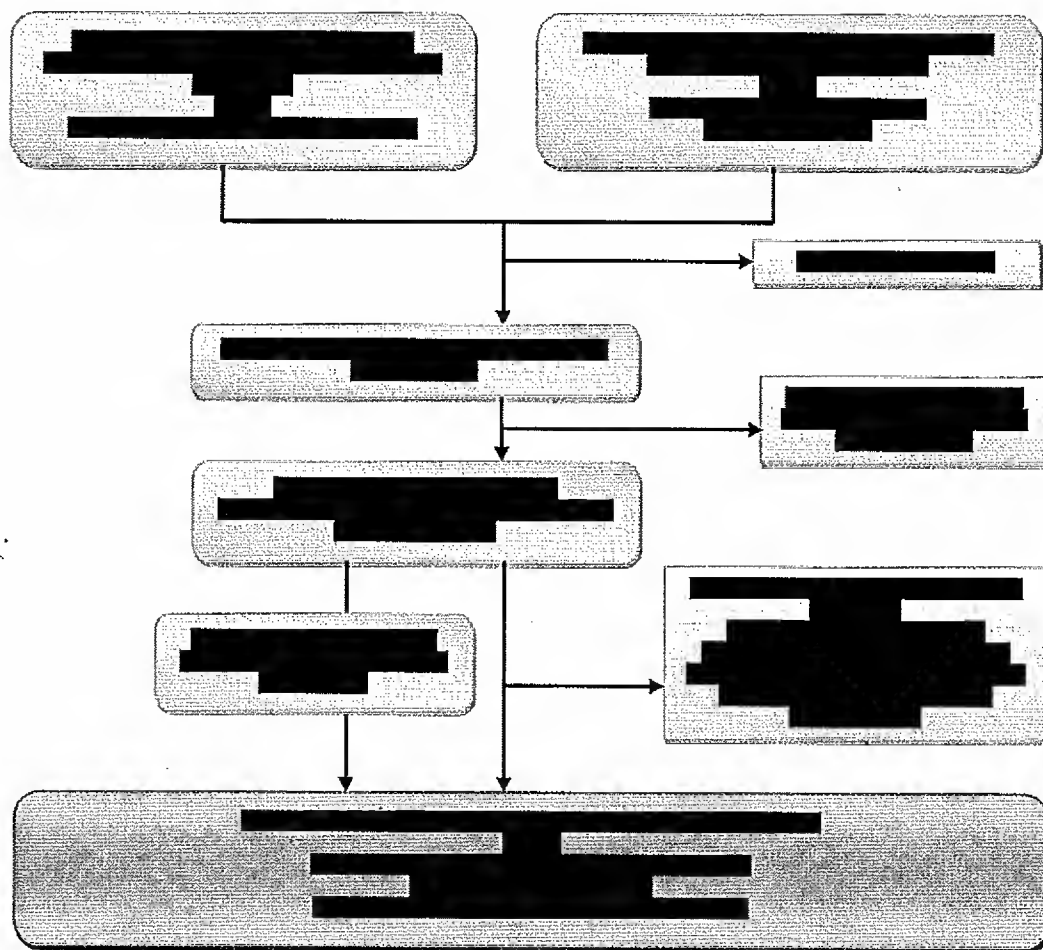
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

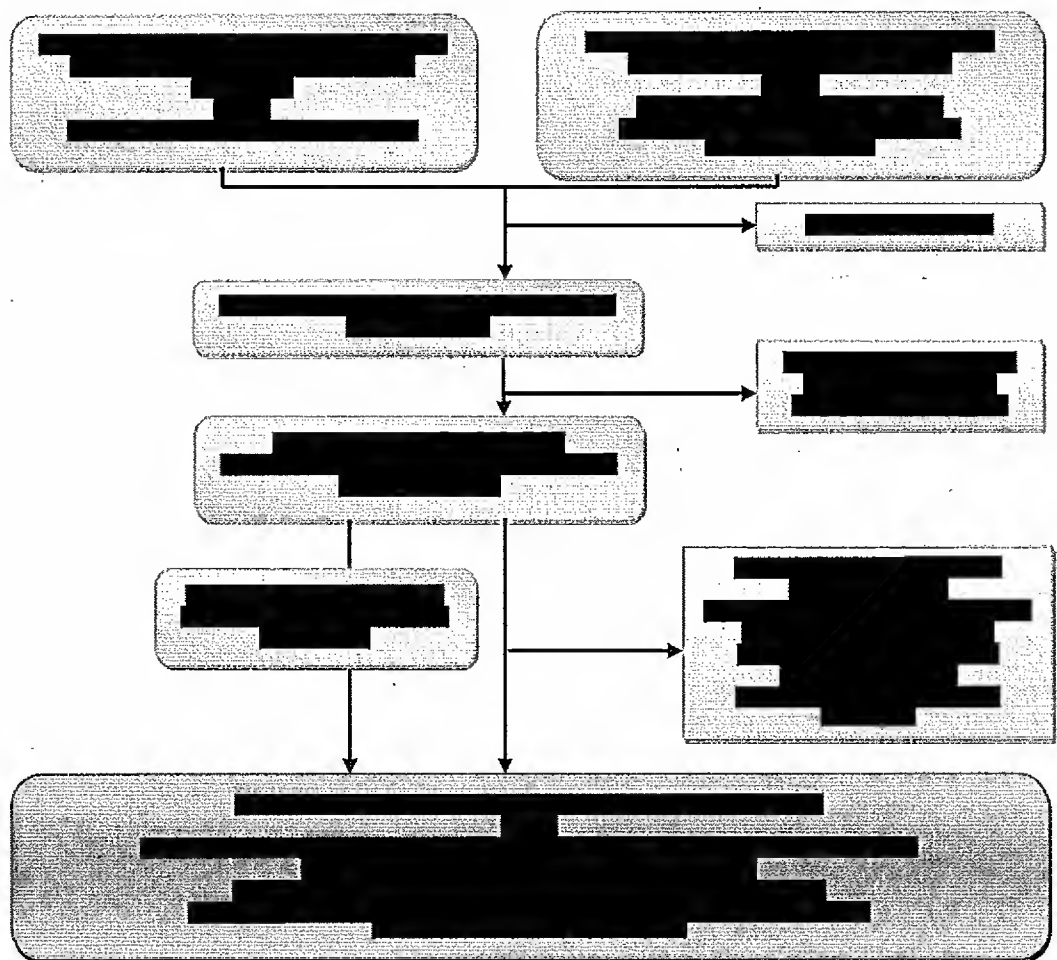
[REDACTED]



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[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 text block]

[Redacted text block]





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.  
Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

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

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji biorących udział w tych badaniach



Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. <i>Critical Appraisal</i> )	Charakterystyki wyjściowe populacji biorących udział w tych badaniach



Menopur® (wysoko czyszczona menopropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.  
Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.





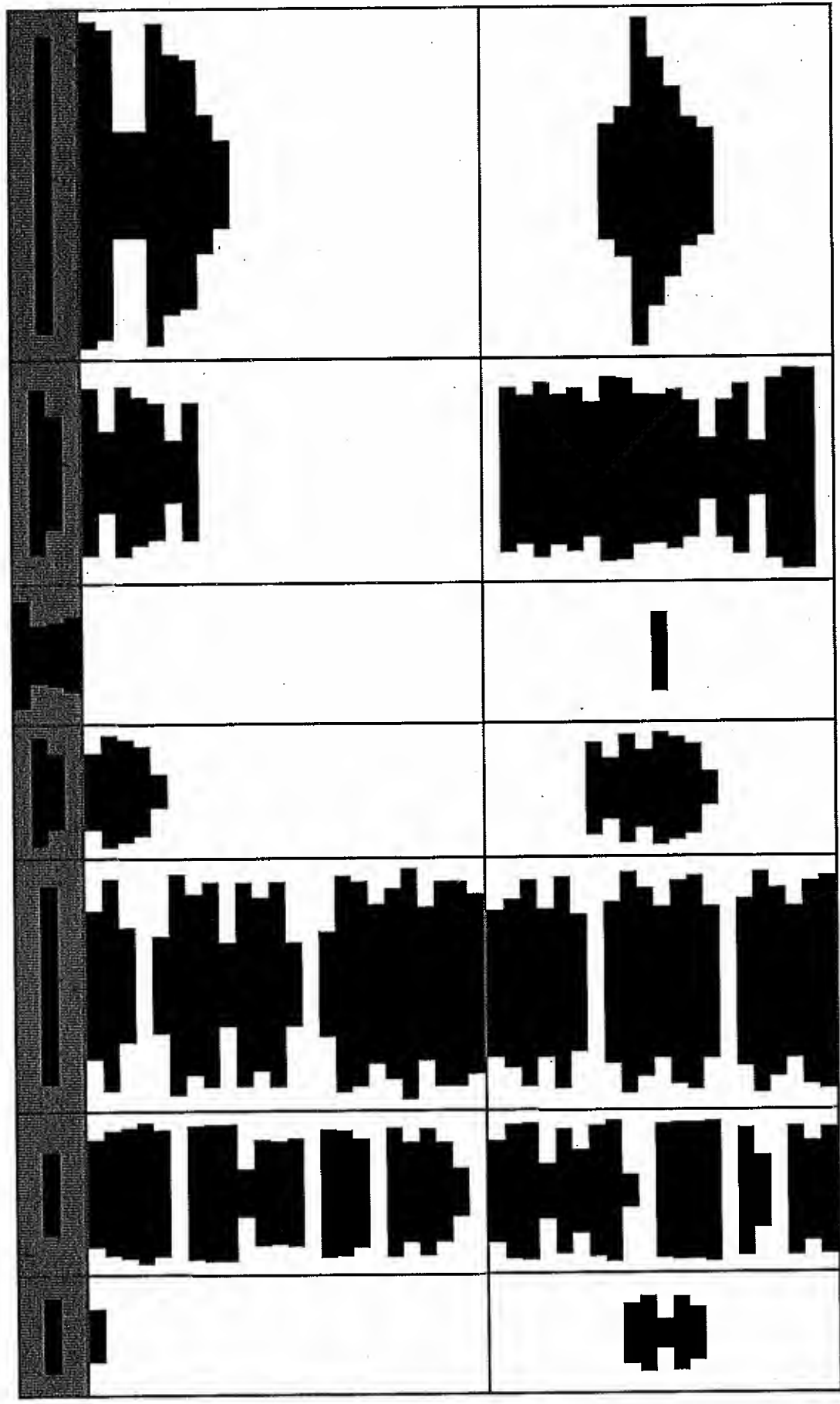

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.  
 Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.





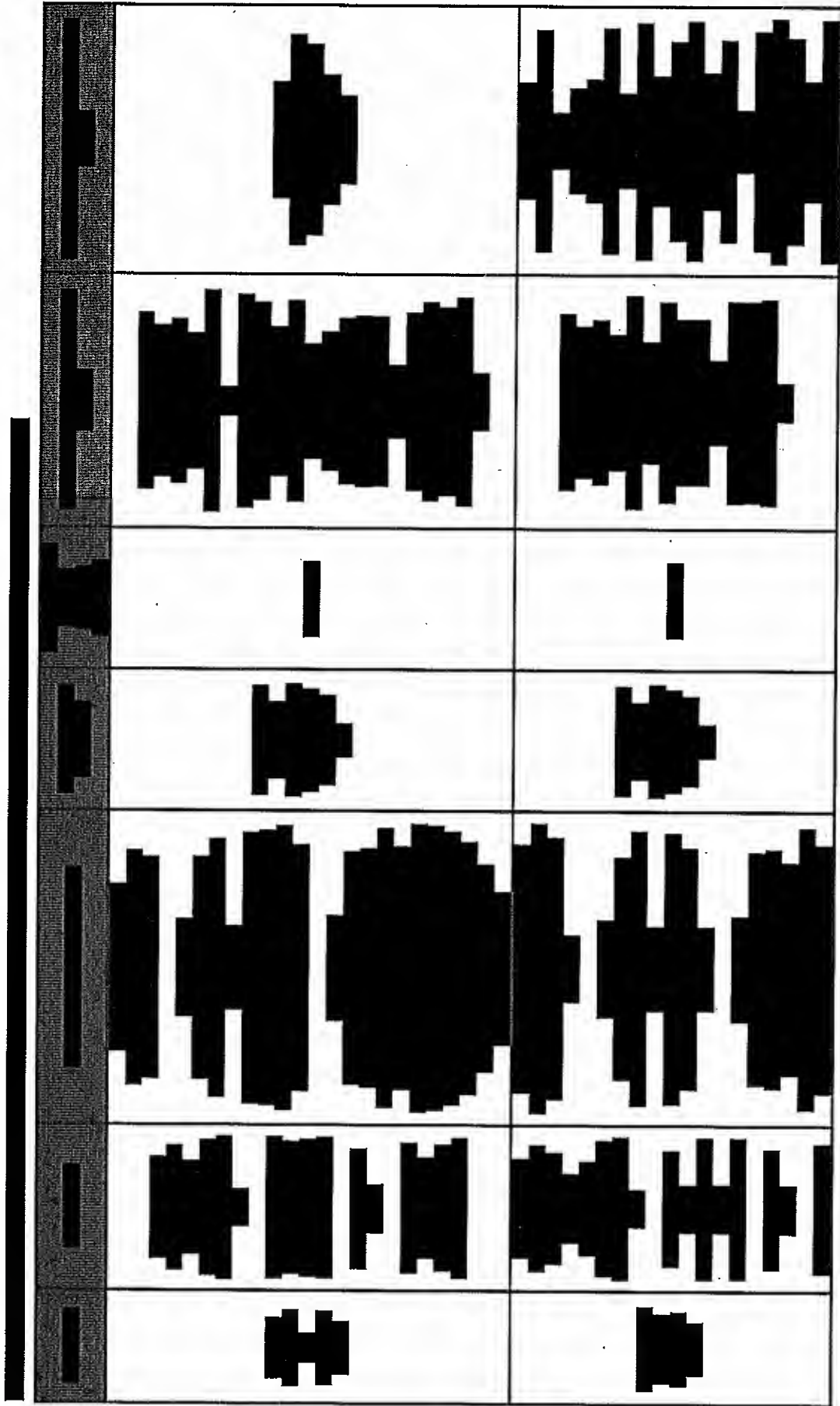



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.  
Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.  
Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji biorących udział w tych badaniach






Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.  
Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.








14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. Critical Appraisal) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Nazwa badania	Charakterystyka badania	
	Wzrost	Waga
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa badania	Charakterystyka badania	
	Wzrost	Waga
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa badania	Charakterystyka badania	
	Wzrost	Waga
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa badania	Charakterystyka badania	
	Wzrost	Waga
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

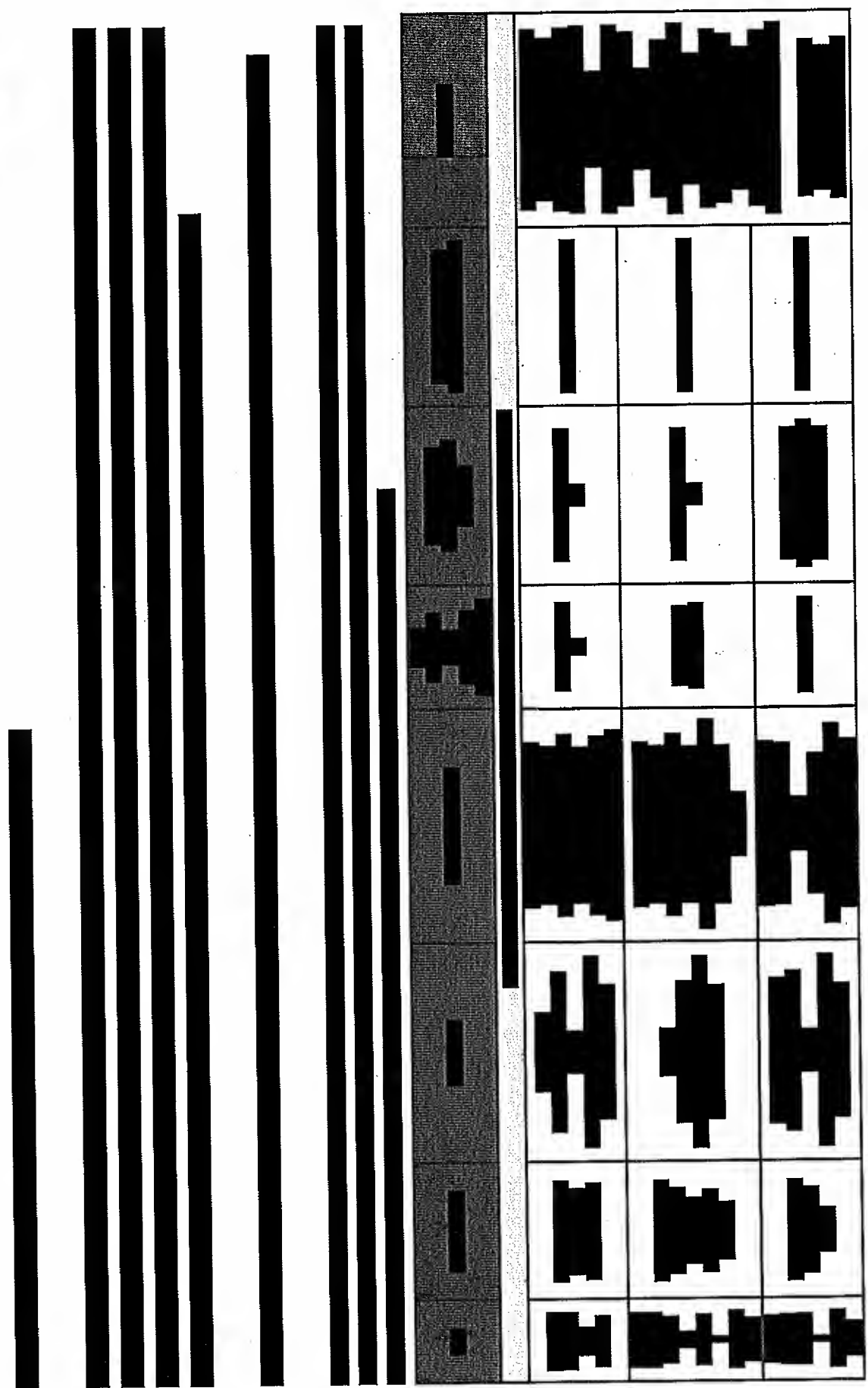
[REDACTED]

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





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.









14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia meta-analzy

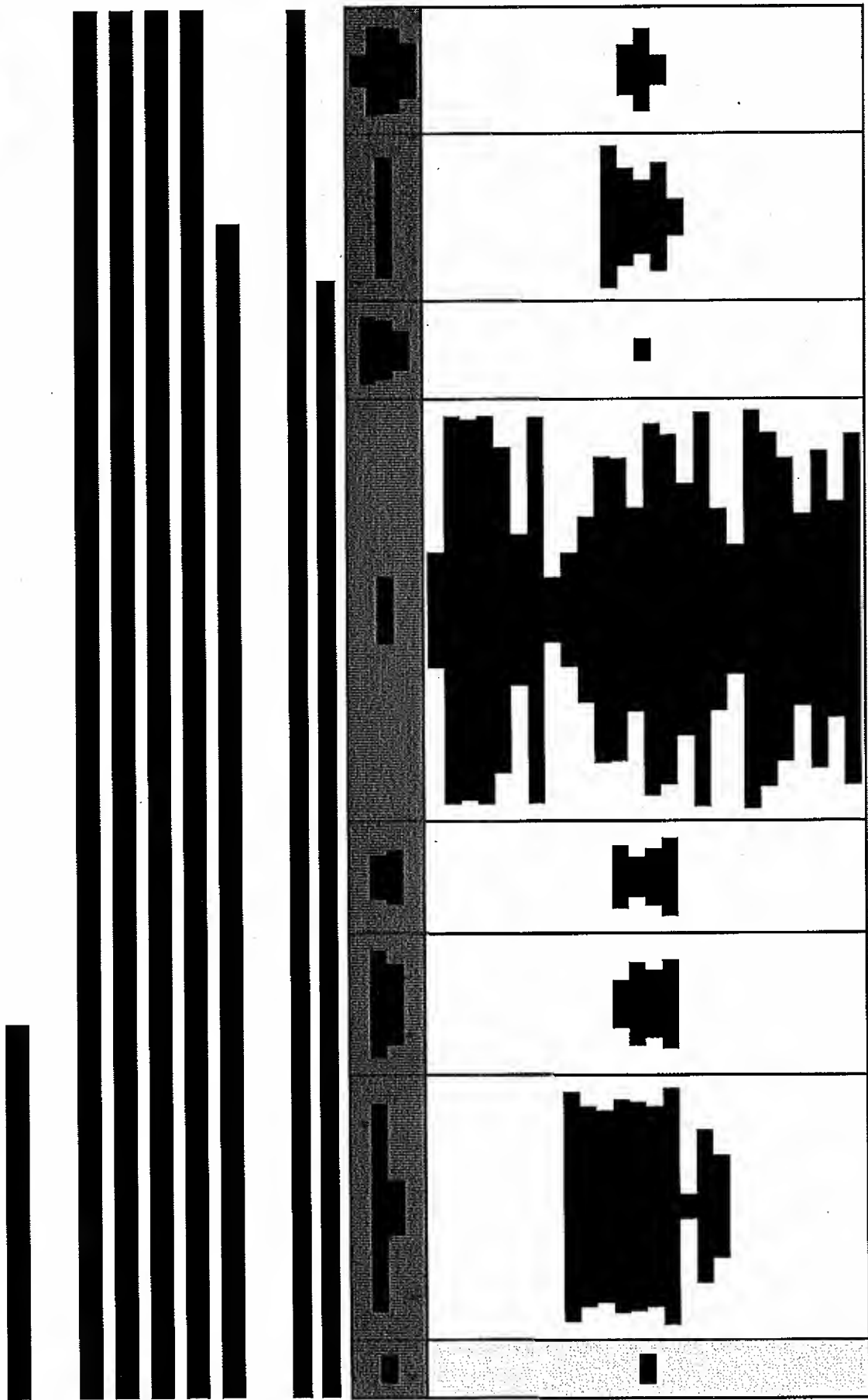
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]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

[REDACTED]





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach techniki rozrodo wspomaganej, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.








Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.






Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

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

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



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





Menopur® (wysoko oczyszczona menopropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodo wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

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

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



[Redacted content]

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

[Redacted content]



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomnianego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

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





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodo wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

		<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
--	--	------------------------	------------------------	------------------------

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



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



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



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





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodo wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

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





Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.9. Ocena wiązanych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad



Menopur® (wysoko oczyszczona menopropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego, Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1		1	
		[REDACTED]		1		1
		[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	1	1	1
		[REDACTED]				
		[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	1	1	1
		[REDACTED]				
		[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	1	1	1
		[REDACTED]				
		[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	1	1	1
		[REDACTED]				
		[REDACTED]				



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.







[Redacted text]

I			I
II			I
III			I
			I
			I

[Redacted text]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 14.12. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 53. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [1].

Badanie o akronimie EISG, 2002 [1]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (populacja APT)	
Ciąże trwające/zakończony cykl (główny punkt końcowy badania)	87 (24,0%) vs 73 (22,0%)
Ciąże trwające/zakończony cykl (populacja PP)	85 (25,0%) vs 71 (22,0%)
Liczba przeniesionych/zaimplantowanych zarodków	336 (90,1%) vs 315 (89,0%)
Ciąże trwające/przeniesione zarodki	87 (25,9%) vs 73 (23,2%)
Ciąże kliniczne/przeniesione zarodki	98 (29,2%) vs 78 (24,8%)
Ciąże biochemiczne (pozytywny test na obecność hCG)/przeniesione zarodki	119 (35,4%) vs 101 (32,1%)
Profil bezpieczeństwa	
Bóle głowy	14 (3,8%) vs 10 (2,8%)
Ból brzucha	24 (6,4%) vs 25 (7,1%)
Nudności	7 (1,9%) vs 1 (0,3%)
Wzdęcie brzucha	10 (2,7%) vs 2 (0,6%)
Zespół hiperstymulacji jajników	26 (7,0%) vs 18 (5,1%)
Zespół hiperstymulacji jajników o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	7 (1,9%) vs 4 (1,1%)
Zapalenie w miejscu iniekcji	18 (4,8%) vs 12 (3,4%)
Ból w miejscu iniekcji	17 (4,6%) vs 13 (3,7%)
Reakcje skórne w miejscu iniekcji	5 (1,3%) vs 3 (0,8%)
Jakiegokolwiek odczyn w miejscu iniekcji	34 (9,1%) vs 26 (7,3%)
Utrata ciąży (poronienia)	29 (7,8%) vs 27 (7,6%)

Tabela 54. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [2]-[5].

Badanie o akronimie MERIT [2]-[5], Andersen 2006 [2]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, z pojedynczym zamaskowaniem	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: zastosowanie pojedynczego zamaskowania (w odniesieniu do badaczy) Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże trwające/ rozpoczęty cykl (główny punkt końcowy badania)	97 (26,7%) vs 82 (22,3%)
Ciąże trwające/przeniesione zarodki	97/298 (33%) vs 82/303 (27%)
Ciąże kliniczne/rozpoczęty cykl	100 (27,5%) vs 87 (23,6%)
Wskaźnik implantacji	119/503 (24%) vs 102/515 (20%)
Żywe urodzenia/rozpoczęty cykl	96 (26,4%) vs 82 (22,3%)
Pojedyncze żywe urodzenia/rozpoczęty cykl	76 (21%) vs 63 (17%)
Analizowane parametry w odniesieniu do jakości przeniesionych zarodków	
Ilość zarodków najwyższej jakości/pobrane oocyty	11,3% vs 9,0%
Ciąże trwające/przeniesione zarodki tylko o najwyższej jakości	48% (36/75) vs 32% (24/74)
Implantacja/przeniesione zarodki tylko o najwyższej jakości	41% (44/107) vs 27% (30/112)
Żywe urodzenia/przeniesione zarodki tylko o najwyższej jakości	48% (36/75) vs 32% (24/74)
Profil bezpieczeństwa	
Zespół hiperstymulacji jajników	13 (3,6%) vs 10 (2,7%)
Zespół hiperstymulacji jajników o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	8 (2,2%) vs 8 (2,2%)
Nudności	7 (2%) vs 15 (4%)
Wzdęcie brzucha	7 (2%) vs 11 (3%)
Bóle głowy	18 (5%) vs 18 (5%)
Utrata ciąży (z jakiegokolwiek powodu)/cykl	33 (9,1%) vs 39 (10,0%)
Wczesna utrata ciąży	33/129 (26%) vs 39/122 (32%)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	185 (51%) vs 180 (49%)
Ból po zabiegu pobrania oocytów	11 (3%) vs 15 (4%)
Ból miednicy	22 (6%) vs 22 (6%)

Tabela 55. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [6].

Badanie o akronimie FIRM, Hompes 2006 [6]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania Komentarz: w badaniu podawano zarówno rFSH alfa, jak i rFSH beta; poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże trwające/rozpoczęty cykl (populacja ITT) [główny punkt końcowy badania]	82 (28,0%) vs 80 (26,6%)
Ciąże biochemiczne/w cyklu <i>świeżym</i>	31,7% vs 29,8%
Wskaźnik implantacji/w cyklu <i>świeżym</i>	29,3% vs 25,8%
Żywe urodzenia/rozpoczęty cykl (populacja ITT)	79 (27,0%) vs 75 (24,8%)
Profil bezpieczeństwa	
Jakiegokolwiek działania niepożądane (≥1 działanie niepożądane)	59 (20,1%) vs 72 (23,8%)
Ciężkie działania niepożądane (≥1 działanie niepożądane)	9 (3,1%) vs 16 (5,3%)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	6 (2,0%) vs 18 (6,0%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	26 (8,9%) vs 42 (13,9%)
Nadmierna odpowiedź jajników na stymulację	16 (5,8%) vs 32 (10,6%)
Zespół hiperstymulacji jajników	2 (0,7%) vs 8 (2,6%)
Nadmierna odpowiedź jajników/zespół hiperstymulacji jajników	18 (6,1%) vs 40 (13,2%)

Tabela 56. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [7]-[8].

Badanie Bosch 2008 [7]-[8]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże trwające/rozpoczęty cykl [główny punkt końcowy badania]	49 (35,0%) vs 45 (32,1%)
Ciąże kliniczne/rozpoczęty cykl	59 (42,1%) vs 55 (39,3%)
Żywe urodzenia/rozpoczęty cykl	48 (34,3%) vs 44 (31,4%)
Profil bezpieczeństwa	
Zespół hiperstymulacji jajników	2 (1,4%) vs 2 (1,4%)
Utrata ciąży	11 (7,9%) vs 11 (7,9%)

Tabela 57. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [9].

Badanie Ye 2012 [9]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże trwające/rozpoczęty cykl	30 (47,6%) vs 25 (39,1%)
Ciąże trwające/przeniesione zarodki	30/59 (50,8%) vs 25/57 (43,9%)
Ciąże kliniczne/rozpoczęty cykl	36 (57,1%) vs 33 (52,4%)
Ciąże kliniczne/przeniesione zarodki	36/59 (61,0%) vs 33/57 (57,9%)
Żywe urodzenia [główny punkt końcowy badania]	28% vs 19%
Profil bezpieczeństwa	
Zespół hiperstymulacji jajników	1 (1,6%) vs 4 (6,3%)
Utrata ciąży/rozpoczęty cykl	5 (7,9%) vs 6 (9,4%)
Wczesna utrata ciąży	5/36 (13,9%) vs 6/33 (18,2%)

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 58. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [10]-[11].

Badanie Kilani 2003 [10]-[11]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, z pojedynczym zamaskowaniem	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: zastosowanie pojedynczego zamaskowania (w odniesieniu do personelu wykonującego badania/testy biochemiczne) Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże trwające/rozpoczęty cykl	15 (30,0%) vs 14 (28,0%)
Ciąże trwające/przeniesione zarodki	35% vs 35%
Żywa urodzenia/rozpoczęty cykl	12 (24,0%) vs 11 (22,0%)
Profil bezpieczeństwa	
Zespół hiperstymulacji jajników o umiarkowanym nasileniu	1 (2,0%) vs 3 (6,0%)
Utrata ciąży/rozpoczęty cykl	3 (6,0%) vs 3 (6,0%)

Tabela 59. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [12].

Badanie NCT00257556 [12]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania, badanie nieopublikowane Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki w oparciu o dane przedstawione na stronie rejestru badań klinicznych.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże trwające/rozpoczęty cykl [główny punkt końcowy badania]	14 (37,8%) vs 13 (33,3%)
Żywe urodzenia	10 (27,0%) vs 8 (20,5%)
Profil bezpieczeństwa	
Zespół hiperstymulacji jajników	4 (10,8%) vs 7 (17,9%)
Zespół hiperstymulacji jajników o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	2 (5,4%) vs 3 (7,7%)
Nudności	3 (8,1%) vs 0 (0,0%)
Wzdęcie brzucha	1 (2,7%) vs 4 (10,3%)
Ból głowy	1 (2,7%) vs 6 (15,4%)
Utrata ciąży	4 (10,8%) vs 4 (10,3%)

Tabela 60. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [13].

Badanie Aydin 2012 [13]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, otwarte	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania, badania opublikowane tylko w postaci abstraktu, brak publikacji pełnotekstowej Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże trwające	33,3% vs 26,7%
Ciąże kliniczne	36,7% vs 30,0%
Wskaźnik zapłodnienia	76,7% vs 73,4%
Profil bezpieczeństwa	
Nie oceniano	

Tabela 61. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [14].

Badanie Bosch 2005 [14]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania, badania opublikowane tylko w postaci abstraktu, brak publikacji pełnotekstowej Komentarz: brak dokładnej informacji jaką izoformę rFSH stosowano w grupie kontrolnej; poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)



Skuteczność kliniczna	
Ciąże kliniczne/rozpoczęty cykl	17 (50,0%) vs 16 (48,5%)
Ciąże kliniczne/przeniesione zarodki	16/32 (50,0%) vs 15/31 (48,4%)
Wskaźnik Implantacji	40,1% vs 34,6%
Profil bezpieczeństwa	
Nie oceniano	

Tabela 62. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego [15].

Badanie Bjercke 2010 [15]	
Rodzaj badania: prospektywne, kohortowe, bez randomizacji jednoosobkowe, w układzie równoległym	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji oraz zamaskowania, liczebność grup - niezbalansowana Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże	108 (36,0%) vs 304 (36,4%)
Żywa urodzenia	62 (27,3%) vs 243 (29,1%)
Pacjentki z zamrożonymi zarodkami	70 (23,3%) vs 227 (27,2%)
Ciąże z zamrożonych zarodków	11 (3,7%) vs 26 (3,1%)
Profil bezpieczeństwa	
Wczesna utrata ciąży (<12 tygodni)	26 (8,7%) vs 57 (6,8%)
Ciąża pozamaciczna	0 (0%) vs 4 (0,5%)

Tabela 63. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [16]-[17].

Badanie Keye 2005 [16], Marshall 2002 [17]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, obwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania, dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej opublikowane tylko w postaci abstraktu [17] Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże trwające	18 (29,5%) vs 24 (37,9%)
Ciąże kliniczne	18 (29,5%) vs 26 (40,6%)
Ciąże biochemiczne	24 (39,3%) vs 32 (50,0%)
Profil bezpieczeństwa	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	41 (67,2%) vs 48 (75,0%)
Poważna (ang. severe) działania niepożądane	5 (8,2%) vs 5 (7,8%)
Ciężkie (ang. serious) działania niepożądane	1 (1,6%) vs 4 (6,3%)
Zespół hiperstymulacji jajników	1 (1,6%) vs 2 (3,1%)
Skurcze brzucha	13 (21,3%) vs 14 (21,9%)
Bóle głowy	13 (21,3%) vs 13 (20,3%)
Ból po pobraniu oocytów	7 (11,5%) vs 9 (14,1%)
Nudności	6 (9,8%) vs 10 (15,6%)
Plamienie z pochwy	6 (9,8%) vs 5 (7,8%)
Wzdęcie brzucha	5 (8,2%) vs 7 (10,9%)
Bóle brzucha	5 (8,2%) vs 4 (6,3%)
Zaparcie	5 (8,2%) vs 1 (1,6%)
Zaburzenia układu oddechowego	4 (6,6%) vs 4 (6,3%)
Krwawienia z pochwy	2 (3,3%) vs 4 (6,3%)
Nadwrażliwość /ból piersi	2 (3,3%) vs 5 (7,8%)
Złe samopoczucie/apatia	2 (3,3%) vs 4 (6,3%)
Zapalenie zatok	2 (3,3%) vs 4 (6,3%)
Jakiegokolwiek reakcje miejscowa	3 (4,9%) vs 22 (34,4%)
Reakcja zapalna w miejscu iniekcji	0 (0,0%) vs 8 (12,5%)
Obrzęk w miejscu iniekcji	1 (1,6%) vs 4 (6,3%)

Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 64. Ocena jakości danych z obserwacyjnego badania klinicznego [18].

Badanie Esteves 2009 [18]	
Rodzaj badania: obserwacyjne, retrospektywne z grupą kontrolną	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji oraz zamaskowania Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże kliniczne/rozpoczęty cykl	132 (40,0%) vs 82 (34,7%)
Żywe urodzenia/rozpoczęty cykl	107 (32,4%) vs 71 (30,1%)
Wskaźnik implantacji	20 (27%) vs 16 (23%)
Profil bezpieczeństwa	
Zespół hiperstymulacji jajników	6 (1,8%) vs 3 (1,3%)
Utrata ciąży (spontaniczne poronienia)	25 (7,6%) vs 11 (4,7%)
Ciąże pozamaciczne	6 (1,8%) vs 2 (0,8%)

Tabela 65. Ocena jakości danych z obserwacyjnego badania klinicznego [19].

Badanie Trew 2010 [19]	
Rodzaj badania: obserwacyjne, retrospektywne z grupą kontrolną	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji oraz zamaskowania Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże kliniczne/rozpoczęty cykl	2 550 (32,0%) vs 7 423 (32,8%)
Ciąże kliniczne/pobranie oocytów	2 550 (32,04%) vs 7423 (33,04%)
Żywe urodzenia	1 228 (15,51%)/7 917 vs 3 194 (15,86%)/20 139
Profil bezpieczeństwa	
Zespół hiperstymulacji jajników o jakimkolwiek nasileniu	1 116 (14,09%)/7 919 vs 3 812 (18,92%)/20 144
Hospitalizacja z powodu zespołu hiperstymulacji jajników	53 (0,67%)/7 919 vs 215 (1,07%)/20 144
Utrata ciąży (spontaniczne poronienia)/cykl z pobraniem oocytów	478 (6,02%)/7 940 vs 1 303 (6,16%)/21 160

Tabela 66. Ocena jakości danych z obserwacyjnego badania klinicznego [20]-[21].

Badanie Turhan 2013 [20], Dalal 2012 [21]	
Rodzaj badania: obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji oraz zamaskowania Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże kliniczne/rozpoczęty cykl	50 (41,7%) vs 44 (36,7%)
Żywe urodzenia/rozpoczęty cykl	41 (34,2%) vs 35 (29,2%)
Zarodki najwyższej jakości/zapłodnione zarodki	59 ± 22 vs 52,6 ± 26
Wskaźnik implantacji	38% vs 36,2%
Profil bezpieczeństwa	
Utrata ciąży/rozpoczęty cykl	8 (6,7%) vs 7 (5,8%)
Ciąże pozamaciczne/rozpoczęty cykl	1 (0,8%) vs 0 (0,0%)

Tabela 67. Ocena jakości danych z obserwacyjnego badania klinicznego [23].

Badanie Orvieto 2010 [23]	
Rodzaj badania: obserwacyjne, retrospektywne z grupą kontrolną	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji oraz zamaskowania Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ciąże kliniczne/rozpoczęty cykl	17 (47,2%) vs 7 (19,4%)
Liczba zarodków najwyższej jakości/uzyskane zarodki	88/196 (44,9%) vs 72/204 (35,3%)



Wskaźnik implantacji	17/85 (20,0%) vs 7/86 (8,1%)
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Nie oceniano	

Tabela 68. Ocena jakości danych z retrospektywnej analizy [22].

<b>Badanie Arce 2013 [22]</b>	
Rodzaj badania: obserwacyjne, retrospektywne bez grupy kontrolnej	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji oraz zamaskowania, brak grupy kontrolnej; retrospektywna subanaliza z badania o akronimie MERIT Komentarz: poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny prawdopodobieństwa żywego urodzenia w zależności od określonych predyktorów w modelu wieloczynnikowej regresji	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
<b>Skuteczność kliniczna</b>	
Korelacja między żywym urodzeniem, a wiekiem pacjentek	OR=0,89 [0,83; 0,96]
Korelacja między żywym urodzeniem, a stężeniem hCG w 6. dniu stymulacji	OR=1,45 [1,07; 1,97]
Korelacja między żywym urodzeniem, a stężeniem progesteronu w 6. dniu stymulacji	OR=0,59 [0,37; 0,95]
Korelacja między żywym urodzeniem, a stężeniem LH w 6. dniu stymulacji	OR=0,95 [0,71; 1,29]
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Nie oceniano	



Menopur® (wysoko oczyszczona menotropina) w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 69. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 70. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak randomly, random, randomisation)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaśleplone?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 71. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR > 2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR > 2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędów reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	


**Tabela 72. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.**

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nlerandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

**Tabela 73. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.**

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nlerandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska		Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

**Tabela 74. Formularz ekstrakcji danych z badań.  
Badacz: Alicja Mikrut, Natalia Wiśniewska.**

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadada:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaslepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

