


Tractament farmacològic per a la hiperestimulació ovàrica controlada en la fecundació in vitro

CT09/2012

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Els autors de la consulta declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques plantejades al document.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Sunyer B, Almazán C. Tractament farmacològic per a la hiperestimulació ovàrica controlada en la fecundació in vitro. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, juny 2012, Barcelona
Correcció: Rosa Farré Bregolat
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B. 21952-2012


© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se'n citi explícitament l'autoria i procedència.

Tractament farmacològic per a la hiperestimulació ovàrica controlada en la fecundació in vitro

Berta Sunyer
Cari Almazán

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

AGRAÏMENTS

Les autores agraeixen la revisió interna de la versió prèvia d'aquest document realitzada per Núria Escoda i Pilar López de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries (CatSalut)/GAFiPC.

També agraeixen la col·laboració dels revisors externs Dr. Francesc Fàbregues i Dr. Josep Maria Gris, especialistes en ginecologia i obstetrícia de l'Hospital Clínic de Barcelona i l'Hospital del Vall d'Hebron, respectivament.

El contingut final de l'informe és, però, responsabilitat de les autores de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS).

ÍNDEX

Resum.....	7
Resumen.....	9
English abstract.....	11
Introducció.....	13
Justificació.....	21
Objectius	22
Metodologia.....	23
Resultats	25
Discussió.....	46
Conclusió	49
Annex 1. Metodologia.....	50
Annex 2.....	52
Bibliografia	59

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1: Agonistes de la GnRH utilitzats durant la fase de supressió hipofisària	16
Taula 2: Antagonistes de la GnRH utilitzats durant la fase de supressió hipofisària	18
Taula 3: Gonadotropines comercialitzades a Espanya.	19
Taula 4: Revisions sistemàtiques i metanàlisis que comparen l'eficàcia dels tractaments amb GnRHa respecte a GnRHan en la fase de supressió hipofisària.....	25
Taula 5: Revisions sistemàtiques i metanàlisi de l'eficàcia de les gonadotropines recombinants comparada amb les gonadotropines urinàries (hMG, FSHp i/o FSHhp)	28
Taula 6: Revisions sistemàtiques i metanàlisi de l'eficàcia d'FSHr comparada amb les FSHr + LHr	32
Taula 7: Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per grups d'edat.	34
Taula 8: Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per cicles segons els grups d'edat.	34
Taula 9: Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per diagnòstic segons els grups d'edat.	36
Taula 10: Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per centre segons els grups d'edat.	37
Taula 11: Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per motiu de finalització per grups d'edat.	38
Taula 12: Percentatge de la prescripció de tractament de gonadotropines per grups d'edat.	39
Taula 13: Percentatge de la prescripció de gonadotropines per cicles segons els grups d'edat.	40
Taula 14: Percentatge de la prescripció de gonadotropines per diagnòstic per factor masculí i factor tubàric segons els grups d'edat.	41
Taula 15: Percentatge de la prescripció de gonadotropines per diagnòstic d'endometriosis i origen desconegut segons els grups d'edat.....	42
Taula 16: Percentatge de la prescripció de gonadotropines per diagnòstic immunològic, malaltia congènita lligada al sexe i amb antecedents de fill amb cromosomopaties segons els grups d'edat.	43
Taula 17: Percentatge de la prescripció de gonadotropines per centres segons els grups d'edat	44
Taula 18: Percentatge de la prescripció de gonadotropines per motiu de finalització per grups d'edat.	45

Introducció

La fecundació in vitro (FIV) és una de les tècniques de reproducció humana assistida (RHA) més utilitzada per donar solució als problemes d'infertilitat a la nostra societat. Per obtenir un índex d'embaràs acceptable amb FIV cal l'obtenció de múltiples embrions, assolits majoritàriament mitjançant l'estimulació ovàrica controlada (EOC). L'EOC consisteix en l'administració de diferents fàrmacs per estimular l'ovari amb l'objectiu de produir el desenvolupament fol·licular múltiple.

A Catalunya, l'any 1999 el CatSalut va iniciar una prova pilot per tal de racionalitzar i monitorar la prescripció de medicaments en els tractaments de FIV. En aquesta prova pilot les assegurades del CatSalut van accedir a la medicació necessària per realitzar un cicle de FIV, a través dels centres sanitaris inclosos en la mateixa sempre que es complissin els criteris, requisits i indicacions que es preveien.

Els objectius d'aquesta consulta tècnica varen ser revisar l'eficàcia i seguretat del tractament farmacològic per l'EOC mitjançant tècniques de FIV i descriure les característiques dels tractaments prescrits en el marc de la prova pilot en el període entre juliol de 2009 i juny de 2010.

Metodologia

Es va dur a terme una revisió de l'evidència científica disponible sobre el tractament d'EOC mitjançant FIV per a les fases de supressió hipofisària i estimulació ovàrica en les bases de dades següents: Medline / PubMed, ISI Web of Knowledge, Scopus, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) i Medicina en Español – Fundación Lilly (MEDES), pàgines web sobre GPC nacionals i internacionals, informes de les agències d'avaluació de tecnologies sanitàries i diverses webs d'organitzacions i institucions relacionades amb tècniques d'RHA. La cerca es va fer sense restricció temporal fins al mes d'abril de 2011. Es va valorar la qualitat de les revisions sistemàtiques d'evidència científica (RSEC) i metanàlisis segons els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Per descriure els tractaments prescrits en el marc de la prova pilot es va realitzar un estudi transversal i una anàlisi descriptiva dels tractaments prescrits registrats en la prova pilot per edat de les assegurades, nombre de cicles, diagnòstic de l'esterilitat, centre sanitari de tractament i motiu de finalització del cicle.

Resultats

S'han identificat un total de 6 RSEC amb metanàlisis que comparen l'eficàcia dels agonistes versus antagonistes de GnRH en tres tipus de població: dones amb subfertilitat, amb resposta baixa (o hiporespondedora) i amb ovari poliquístic. Segons les RSEC identificades tant els agonistes com els antagonistes són igual d'eficaços quant a la taxa de naixements vius en dones amb subfertilitat sotmeses a FIV. En els grups de dones hiporespondedores i hiperrespondedores no es varen trobar estudis de síntesis que valoressin aquesta variable. Quant a la seguretat, es va observar una disminució del síndrome d'hiperestimulació

(SHEO) en dones amb subfertilitat i dones amb ovari poliquístic tractades amb antagonistes. Cap dels documents de síntesis inclosos no van avaluar la seguretat en dones hiporesponedores.

Pel que fa la fase d'estimulació ovàrica s'han identificat un total de 10 RSEC amb metanàlisis que comparen les pautes amb gonadotropines urinàries i recombinants. No es van observar diferències significatives quant a la taxa de nascuts vius/embaràs en curs o taxa d'embaràs clínic entre les gonadotropines urinàries i les recombinants. D'altra banda, 2 RSEC van observar un augment en la taxa de naixements vius en dones tractades amb hMG comparat amb FSHr, mentre que 5 RSEC no van observar diferències. Quant a la seguretat, no es van observar diferències significatives en la taxa d'SHEO.

Segons les dades de prescripció de la prova pilot, durant la fase de supressió hipofisària, el fàrmac més prescrit a totes les edats va ser l'agonista leuprorelina. L'antagonista cetorelix va ser el segon fàrmac més sol·licitat i la seva prescripció va incrementar amb l'edat de les assegurades i amb els cicles de tractament. D'altra banda, els 6 centres sanitaris inclosos a l'anàlisi varen presentar variabilitat quant als perfils de prescripció dels anàlegs de GnRH. Durant la fase d'estimulació, el fàrmac més prescrit en assegurades menors de 35 anys va ser la fol·litropina alfa, i en els altres grups d'edat va ser la pauta combinada de fol·litropina alfa amb hMG.

Conclusió

En dones amb subfertilitat, no s'han trobat diferències quant a eficàcia entre els anàlegs de GnRH. D'altra banda s'ha observat una menor taxa d'SHEO en dones tractades amb antagonistes i, per tant, es podrien plantejar com a tractament d'elecció per a assegurades amb antecedents o previsió d'hiperresposta ovàrica. A la fase d'estimulació ovàrica no s'han trobat diferències quant a eficàcia i seguretat entre les gonadotropines urinàries i recombinants. Tot i així, durant la prova pilot, les gonadotropines urinàries es van prescriure en un percentatge clarament més baix que les recombinants (excepte l'hMG).

No ha estat possible contrastar les pautes de prescripció en condicions de pràctica clínica (prova pilot) amb l'evidència científica disponible a causa de les mancances de recollida de dades de resultats (embaràs a terme, nascuts vius, etc) i tipologia de la dona (normoresponedores, hiperresponedores o hiporesponedores) a la prova pilot. Caldria valorar la incorporació de dades que es considerin rellevants en els sistemes d'informació de la prova pilot per valorar l'adequació del tractament. D'altra banda, ateses les diferències observades entre els perfils de prescripció dels centres caldria valorar la necessitat de consensuar les pautes de prescripció per a l'EOC. Tanmateix, es considera rellevant, en el context actual, avaluar el cost-efectivitat d'aquests tractaments.

RESUMEN

Título

Tratamiento farmacológico para la hiperestimulación ovárica controlada en la fecundación in vitro.

Introducción

La fecundación in vitro (FIV) es una de las técnicas de reproducción humana asistida (RHA) más utilizada para dar solución a los problemas de infertilidad en nuestra sociedad. Para obtener un índice de embarazo aceptable con FIV hace falta la obtención de múltiples embriones, conseguidos mayoritariamente mediante la estimulación ovárica controlada (EOC). La EOC consiste en la administración de diferentes fármacos para estimular el ovario con el objetivo de producir el desarrollo folicular múltiple.

En Cataluña, en el año 1999 el CatSalut inició una prueba piloto con el fin de racionalizar y monitorizar la prescripción de medicamentos en los tratamientos de FIV. En esta prueba piloto las aseguradas del CatSalut accedieron a la medicación necesaria para realizar un ciclo de FIV, a través de los centros sanitarios incluidos en la misma siempre que se cumpliesen los criterios, requisitos e indicaciones que se preveían.

Los objetivos de esta consulta técnica fueron revisar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico para la EOC mediante técnicas de FIV y describir las características de los tratamientos prescritos en el marco de la prueba piloto en el periodo entre julio de 2009 y junio de 2010.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión de la evidencia científica disponible (RSEC y metanálisis guías de práctica clínica) sobre el tratamiento de EOC mediante FIV para las fases de supresión hipofisaria y estimulación ovárica en las bases de datos siguientes: Medline / PubMed, ISI Web of Knowledge, Scopus, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español Ciencias de la Salud (IBECS) y Medicina en Español - Fundación Lilly (MEDOS), páginas web sobre GPC nacionales e internacionales, informes de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y diversas webs de organizaciones e instituciones relacionadas con técnicas de RHA. La búsqueda se hizo sin restricción temporal hasta el mes de abril de 2011. Se valoró la calidad de las RSEC y metanálisis según los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Para describir los tratamientos prescritos en el marco de la prueba piloto se realizó un estudio transversal y un análisis descriptivo de los tratamientos prescritos registrados en la prueba piloto por edad de las aseguradas, número de ciclos, diagnóstico de la esterilidad, centro sanitario de tratamiento y motivo de finalización del ciclo.

Resultados

Se han identificado un total de 6 RSEC con metanálisis que comparan la eficacia de los agonistas versus antagonistas de GnRH en tres tipos de población: mujeres con subfertilidad, con respuesta baja y con ovario poliquístico. Según las RSEC identificadas

tanto los agonistas como los antagonistas son igual de eficaces en cuanto a la tasa de nacimientos vivos en mujeres con subfertilidad sometidas a FIV. En los grupos de mujeres con respuesta baja y respuesta alta no se encontraron estudios de síntesis que valoraran esta variable. En cuanto a la seguridad, se observó una disminución del síndrome de hiperestimulación (SHEO) en mujeres con subfertilidad y mujeres con ovario poliquístico tratadas con antagonistas. Ninguno de los documentos de síntesis incluidos evaluaron la seguridad en mujeres con respuesta baja.

En referencia a la fase de estimulación ovárica se han identificado un total de 10 RSEC con metanálisis que comparan las pautas con gonadotropinas urinarias y recombinantes. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la tasa nacidos vivos/embarazo en curso o tasa de embarazo clínico entre las gonadotropinas urinarias y las recombinantes. Por otra parte, 2 RSEC observaron un aumento en la tasa de nacimientos vivos en mujeres tratadas con hMG comparado con FSHr, mientras que 5 RSEC no observaron diferencias. En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias significativas en la tasa de SHEO.

Según los datos de prescripción de la prueba piloto, durante la fase de supresión hipofisaria, el fármaco más prescrito en todas las edades fue el agonista leuprorelina. El antagonista cetorelix fue el segundo fármaco más solicitado y su prescripción incrementó con la edad de las aseguradas y con los ciclos de tratamiento. Por otra parte, los 6 centros sanitarios incluidos en el análisis presentaron variabilidad en cuanto a los perfiles de prescripción de los análogos de GnRH. Durante la fase de estimulación, el fármaco más prescrito en aseguradas menores de 35 años fue la folitropina alfa, y en los otros grupos de edad fue la pauta combinada de folitropina alfa con hMG.

Conclusión

En mujeres con subfertilidad, no se han encontrado diferencias en cuanto a eficacia entre los análogos de GnRH. Por otra parte se ha observado una menor tasa de SHEO en mujeres tratadas con antagonistas y, por lo tanto, se podrían plantear como tratamiento de elección para aseguradas con antecedentes o previsión de hiper-respuesta ovárica. En la fase de estimulación ovárica no se han encontrado diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre las gonadotropinas urinarias y recombinantes. Sin embargo, durante la prueba piloto, las gonadotropinas urinarias se prescribieron en un porcentaje claramente más bajo que las recombinantes (excepto el hMG).

No ha sido posible contrastar las pautas de prescripción en condiciones de práctica clínica (prueba piloto) con la evidencia científica disponible a causa de las carencias de recogida de datos de resultados (embarazo a término, nacidos vivos, etc.) y tipología de la mujer (normorespondedoras, hiperrespondedoras o hiporespondedoras) en la prueba piloto. Habría que valorar la incorporación de datos que se consideren relevantes en los sistemas de información de la prueba piloto para valorar la adecuación del tratamiento. Por otra parte, vistas las diferencias observadas entre los perfiles de prescripción de los centros haría falta valorar la necesidad de consensuar las pautas de prescripción para la EOC. Sin embargo, se considera relevante, en el contexto actual, evaluar el coste-efectividad de estos tratamientos.

ENGLISH ABSTRACT

Title

Pharmacological treatment for controlled ovarian hyperstimulation in vitro fertilization.

Introduction

In vitro fertilization (IVF) is one of the most commonly used assisted human reproduction (AHR) techniques for infertility problems in our society. In order to obtain an acceptable pregnancy rate with IVF it is necessary to obtain multiple embryos, primarily via controlled ovarian stimulation (COS). COS consists of the administration of different drugs to stimulate the ovary for the production of multiple follicles.

In Catalonia, in 1999, the public health care provider CatSalut initiated a pilot study to rationalise and monitor drug prescription in IVF treatments. In this pilot study, CatSalut clients received the medication necessary to complete an IVF cycle, from the healthcare centers included in the study once the inclusion criteria, center requirements and drug indications foreseen were fulfilled.

The aim of this technical consultation is to review the efficacy and safety of the pharmacological treatment of COS by means of IVF techniques and to describe the characteristics of the treatments prescribed within the framework of the pilot study between July 2009 and June 2010.

Methodology

A systematic review of the scientific evidence available (systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, and clinical practice guidelines (CPG)) on COS treatment through hypophysis suppression and ovarian stimulation phases for IVF was performed in the following databases: Medline / PubMed, ISI Web of Knowledge, Scopus, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Spanish Medical Index (Spanish acronym IME), Spanish Bibliographic Index in Health Sciences (Spanish acronym IBECS) and Medicine in Spanish –Lilly Foundation (Spanish acronym MEDES), web pages on national and international CPGs, reports from health technology assessment agencies and several websites of organizations and institutions related to AHR techniques. The search was performed without time restrictions up until April 2011. The quality of the systematic reviews and meta-analyses was assessed using the criteria of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). In order to describe the treatments prescribed within the framework of the pilot study a cross-sectional study and a descriptive analysis of the treatments prescribed recorded in the pilot study by age, number of cycles, sterility diagnosis, clinic and reason for stopping the cycle were performed.

Results

A total of 6 systematic reviews with meta-analysis were identified, which compare the efficacy of agonists versus antagonists of GnRH in three types of population: women with subfertility, those with low response and those with polycystic ovary syndrome. According to the systematic reviews identified, agonists and antagonists are equally efficacious in terms of

live births rate in women with subfertility who have undergone IVF. In the groups of women with low response and high response, no synthesis studies assessing this variable were found. In terms of safety, a decrease in the rate of hyperstimulation syndrome (OHSS) was observed in women with subfertility and in women with polycystic ovary syndrome treated with antagonists. None of the synthesis documents included assessed safety among women with low response.

Regarding the ovarian stimulation phase, a total of 10 systematic reviews with meta-analysis that compare guidelines with urinary and recombinant gonadotropins were identified. No significant differences between urinary and recombinant gonadotropins were observed for live birth/ ongoing pregnancy rate and clinical pregnancy rate. On the other hand, 2 systematic reviews observed an increased rate of live births in women treated with hMG compared with rFSH, while 5 systematic reviews did not report significant differences. No significant differences were observed in the rate of OHSS.

According to the pilot study prescription data, , the most commonly prescribed drug in all age groups during the hypophysis suppression phase was the leuprorelin agonist. The cetrorelix antagonist was the second most requested drug and its prescription was higher among older patients and among those with ≥ 2 treatment cycles. Moreover, the 6 healthcare centers included in the analysis presented variability in the prescription profiles of the GnRH analogues. During the stimulation phase, the most prescribed drug among women under 35 was follitropin alpha, and in the other age groups it was the combination of follitropin alpha and hMG.

Conclusion

In women with subfertility, no differences were found in terms of the efficacy of GnRH analogues. In addition, a lower rate of OHSS was observed in women treated with antagonists and, therefore, they could be considered a treatment option for patients with a history of or expected ovarian hyperresponse. In the ovarian stimulation phase no differences were observed in terms of efficacy and safety between urinary and recombinant gonadotropins. However, during the pilot study, urinary gonadotropins were clearly less prescribed than recombinant gonadotropins (except for hMG).

It has not been possible to contrast the clinical practice prescription conditions (pilot study) with the scientific evidence available due to gaps in the data collection of results (full term pregnancy, live births, etc) and type of women (normoresponders, hyperresponders or low responders) in the pilot study. The incorporation of data that is considered relevant for the pilot study information systems should be assessed in order to evaluate the suitability of treatment. Given the differences observed between the prescription profiles of the centers, a clinical practice consensus for COS is needed. Moreover, it is considered relevant the further assessment of cost-effectiveness studies of these treatments.

INTRODUCCIÓ

Les tècniques de reproducció humana assistida (RHA) fan referència a qualsevol manipulació dels elements reproductors humans (cèl·lules germinals, gàmetes, zigots, embrions) amb la finalitat d'aconseguir la procreació per mitjans assistits o no-naturals. El seu objectiu és maximitzar les possibilitats de fertilització i d'embarassos viables.

L'ús de les tècniques d'RHA per donar solució als problemes d'infertilitat és cada vegada més freqüent a la nostra societat. Les darreres dades del registre de la societat europea d'RHA (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) indiquen que es realitzen 850 cicles d'RHA per cada milió d'habitants. A Europa, l'any 2006, varen ser possibles gairebé 90.000 naixements mitjançant aquestes tècniques. En el nostre context, a Catalunya, l'any 2008, els nascuts per mitjà d'aquestes tècniques van ser més de 5.000¹.

Catalunya ha estat i continua sent actualment capdavantera en les activitats relacionades amb l'RHA. El Departament de Salut publica des de l'any 1993, les dades epidemiològiques de declaració obligatòria, relatives a l'activitat d'RHA que es realitza a Catalunya. El primer informe va sorgir com a conseqüència de l'aprovació del decret sobre l'autorització administrativa de centres i serveis que realitzen tècniques d'RHA i de l'ordre de creació de la comissió assessora sobre tècniques d'RHA. Durant el període 1993-2000, el Departament de Salut publicava les dades agrupades i anuals. A partir del 2001, es va crear un nou registre "FIVCAT.NET", que inclou la informació individualitzada per cada dona i les tècniques d'RHA que ha utilitzat¹.

A més a més, l'any 1999 a Catalunya, l'asseguradora pública, CatSalut, va iniciar una prova pilot per tal de racionalitzar i fer un seguiment de la prescripció dels medicaments en els tractaments d'RHA mitjançant la fecundació in vitro (FIV) en centres d'RHA sanitaris que estiguessin autoritzats per la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut.

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) va realitzar diversos informes sobre l'eficàcia i seguretat dels tractaments farmacològics de les tècniques d'RHA²⁻⁴ i al 2006 va elaborar una proposta per desenvolupar un sistema de prioritització d'assegurades en llistes d'espera per tècniques d'RHA⁵.

A continuació es revisaran els conceptes bàsics de la FIV i el tractament farmacològic emprat en aquesta tècnica. També es comentaran breument les característiques de "*la prova pilot sobre racionalització i seguiment de la prescripció dels medicaments dels tractaments d'RHA mitjançant FIV*" i el "*registre FIVCAT.NET*".

Fecundació in vitro

La FIV és una de les tècniques d'RHA més utilitzada, concretament la FIV convencional i la injecció intracitoplasmàtica d'espermatozous (ICSI) són les tècniques més esteses avui dia. Els motius per indicar una FIV poden ser deguts a causes d'esterilitat per factors femenins, masculins o mixtos. Així, pel que fa als factors femenins cal destacar les alteracions tubàriques (absència, obstrucció o lesió de les trompes de Fal·lopi), la endometriosi i la

disminució de la reserva ovàrica. Quant al factor masculí, són rellevants l'alteració en la concentració, mobilitat o morfologia dels espermatozous. Pel que fa als factors mixtos, l'esterilitat d'origen desconegut, el fracàs de tractaments menys agressius (inducció de l'ovulació, inseminació artificial) i els trastorns immunològics, són el motiu més freqüents en aquest tipus d'esterilitat. Les indicacions de FIV en absència d'esterilitat són el diagnòstic genètic preimplantacional (DGP), la preservació de la fertilitat i en parelles serodiscordants (parella en la qual un dels membres pateix una malaltia de transmissió sexual crònica que impedeix, pel risc de contagi, que es pugui aconseguir una gestació de forma natural).

Abans de realitzar una FIV és necessari realitzar un examen complet de la parella per tal de fer un diagnòstic d'esterilitat i descartar problemes que contraindiquin el tractament i/o embaràs. Es considera esterilitat^a com la incapacitat per aconseguir l'embaràs després d'un any de relacions sexuals continuades sense mètodes anticonceptius³.

Un cicle FIV consta de diverses fases:

1. Fase d'estimulació ovàrica controlada (EOC), en la qual es realitza la hiperestimulació dels ovaris segons diferents protocols de tractament.
2. Fase de punció i aspiració fol·licular, en la qual es duu a terme la punció i l'aspiració fol·licular per tal d'aconseguir l'obtenció d'oòcits.
3. Fase FIV, en què s'inseminen els oòcits recuperats i madurs in vitro i es realitza el cultiu d'embrions. Els embrions addicionals es congelen i es poden transferir en un cicle posterior.
4. Fase de transferència d'embrions frescos o congelats (aquests últims després del procés de descongelació) a l'úter de la pacient. A Espanya, està establert no transferir més de 3 embrions⁶, amb la tendència actual de reduir encara més el nombre d'embrions transferits atesos els riscos associats d'embarassos múltiples, de prematuritat i d'altres seqüeles³.
5. Fase de suport luteal per afavorir implantació de l'embrió.

Per assolir un índex d'embaràs acceptable amb FIV cal l'obtenció de múltiples embrions, fet que en grans sèries de dones es considera com el factor decisiu per incrementar les possibilitats d'embaràs. Per a l'obtenció d'embrions és necessari el desenvolupament fol·licular múltiple mitjançant l'EOC, que proporcioni un nombre suficient d'oòcits madurs capaços de ser fecundats al laboratori. Després d'aconseguir un nombre suficient d'oòcits i la seva fecundació en el laboratori, entre el 85 i el 90% d'embrions que es transfereixen a l'úter es malmeten i tan sols el 10-15% proporcionen el naixement d'un nen viu. De mitjana, només una de cada tres dones sotmeses a transferència embrionària després de la FIV queda gestant⁵.

Els factors de pronòstic que poden contribuir a l'èxit o fracàs d'un cicle de FIV poden ser molt nombrosos i impliquen les quatre fases essencials de la tècnica. L'edat de la dona es considera el factor pronòstic més important quant a capacitat suficient de resposta ovàrica a l'EOC i les possibilitats acceptables d'implantació embrionària. Totes dues disminueixen

^a L'esterilitat i la infertilitat es consideren situacions semblants, l'esterilitat es refereix a la incapacitat per concebir i la infertilitat a la incapacitat per tenir un fill viu.

significativament a partir dels 35 anys, més a partir dels 37, i especialment, a partir dels 40⁵. El motiu d'esterilitat de la dona no es considera un factor pronòstic, ja que no té efecte significatiu sobre els resultats, en termes d'embarassos obtinguts⁷. Els antecedents de nascuts vius previs amb o sense fecundació assistida i els antecedents d'avortaments previs es consideren factors pronòstic secundaris. Tanmateix, entre els factors d'èxit relacionats amb el procediment d'RHA cal esmentar el nombre d'embrions transferits; i en relació amb el centre assistencial que realitza l'RHA, l'activitat anual del centre i la titularitat del centre (públic o privat)⁵.

Una EOC excessiva pot produir la síndrome d'hiperestimulació ovàrica (SHEO), mentre que, una estimulació insuficient obliga a cancel·lar el cicle FIV. Entre el 10 i 15% de dones sotmeses a l'EOC no responen de manera suficient (*hiporesponedores*) i entre el 3 i 8% experimenten l'SHEO (*hiperresponedores*)⁸.

Tractament farmacològic per a l'estimulació ovàrica controlada en FIV

L'EOC consisteix en l'administració de diferents fàrmacs per estimular l'ovari amb l'objectiu de produir el desenvolupament fol·licular múltiple i augmentar les possibilitats de fecundació, implantació i embaràs en les dones tractades amb tècniques d'RHA.

Durant els anys seixanta, es van començar a introduir fàrmacs dirigits a l'EOC, els primers van ser el citrat de clomifè (CC) i la gonadotropina menopàusica humana (hMG). Posteriorment, s'han anat desenvolupant nous fàrmacs i diferents protocols de tractament. Sembla que no existeix consens en la literatura científica sobre aquests protocols i les dosis òptimes dels fàrmacs a emprar⁹. En general, es coincideix en la idea que s'han d'ajustar les dosis i la durada del tractament amb gonadotropines d'una pacient a l'altra però també d'un cicle a l'altre en la mateixa pacient, ja que els tractaments d'EOC poden provocar diferents tipus de resposta ovàrica. Concretament, com s'ha comentat prèviament, les dues situacions que poden originar la cancel·lació del tractament són les relacionades amb dones hiporesponedores o dones hiperresponedores, respectivament.

Actualment, el tractament farmacològic d'EOC per a la FIV consisteix en l'administració d'anàlegs de l'hormona gonadotropínica (GnRH), gonadotropines i progesterones en les diferents **fases de l'EOC**:

1. Fase de supressió hipofisària: s'administren anàlegs de la GnRH (agonistes i antagonistes de la GnRH) per tal de bloquejar les secrecions endògenes de l'hormona luteïnitzant (LH) i l'hormona fol·liculoestimulant (FSH).
2. Fase d'estimulació: es pretén obtenir el creixement de diversos fol·licles mitjançant l'administració de gonadotropines.
3. Fase de la maduració final dels oòcits mitjançant l'hormona gonadotropina coriònica humana (hCG).
4. Fase final de suport luteal en què es realitza la transferència d'embrions generats mitjançant FIV. Quan es produeix l'ovulació, el fol·licle es transforma en cos luti. La progesterona és la principal hormona que produeix el cos luti i afavoreix la implantació de l'embrió. L'hCG també estimula la funció del cos luti.

Anàlegs de la GnRH per a la fase de supressió hipofisària

Els anàlegs de la GnRH són utilitzats freqüentment en els protocols d'EOC per a FIV. Tenen acció inhibidora sobre el pic endogen de l'LH, que pot desencadenar una ovulació espontània i la posterior cancel·lació del cicle¹⁰. L'ús d'anàlegs de la GnRH permet un millor control del cicle, una menor taxa de cancel·lacions i augmenta el nombre de fol·licles reclutats i d'òcits obtinguts¹¹. Des de 1980, han estat sintetitzats diversos anàlegs agonistes i antagonistes de l'hormona alliberadora de gonadotrofina (GnRH)¹².

Agonistes de la GnRH

L'administració prolongada d'agonistes de la GnRH causa un bloqueig reversible de la funció pituïtària després d'una fase inicial d'estimulació (l'anomenat efecte "flare-up"). El mecanisme d'acció és la reducció del nombre de receptors de GnRH en la membrana cel·lular i la insensibilització de les cèl·lules gonadotropines pituïtàries amb la conseqüent supressió d'aquells efectes postreceptors com els nivells circulants d'LH, FSH i, conseqüentment, dels esteroides sexuals³.

Existeixen diferents protocols d'administració d'agonistes de GnRH: els protocols llargs, curts i ultracurts.

En els **protocols llargs** la finalitat és induir la insensibilització pituïtària amb la supressió de les gonadotropines endògenes abans de començar l'estimulació ovàrica amb les gonadotropines exògenes. Hi ha *dues pautes de protocol llarg*: el protocol llarg a la fase fol·licular precoç que implica l'administració d'agonistes de la GnRH des del primer dia del cicle (poc utilitzat actualment) i el protocol llarg on l'administració d'agonistes de la GnRH s'inicia des de la meitat de la fase luteal (dia 21) del cicle previ¹³. Un cop aconseguit el bloqueig pituïtari, l'administració dels agonistes continua de manera simultània amb les gonadotropines exògenes fins al dia anterior al previst per a la maduració fol·licular final i la maduració final dels oòcits mitjançant l'hCG (vegeu Figura 1).

Els **protocols ultracurts i curts** utilitzen l'efecte estimulador inicial de secreció de gonadotropines endògenes per promoure el desenvolupament fol·licular abans que es produeixi la insensibilització hipofisària. Els agonistes són administrats des del 1r, 2n o 3r dia del cicle durant tres dies en el protocol ultracurt (durada mitjana 3 dies/cicle) o fins a la maduració final dels oòcits mitjançant la injecció de l'hCG en el protocol curt o *flare-up*.

La Taula 1 inclou els agonistes utilitzats en la pràctica clínica habitual a Espanya segons la classificació Anatòmica, Terapèutica, Química (ATC).

Taula 1. Agonistes de la GnRH utilitzats durant la fase de supressió hipofisària

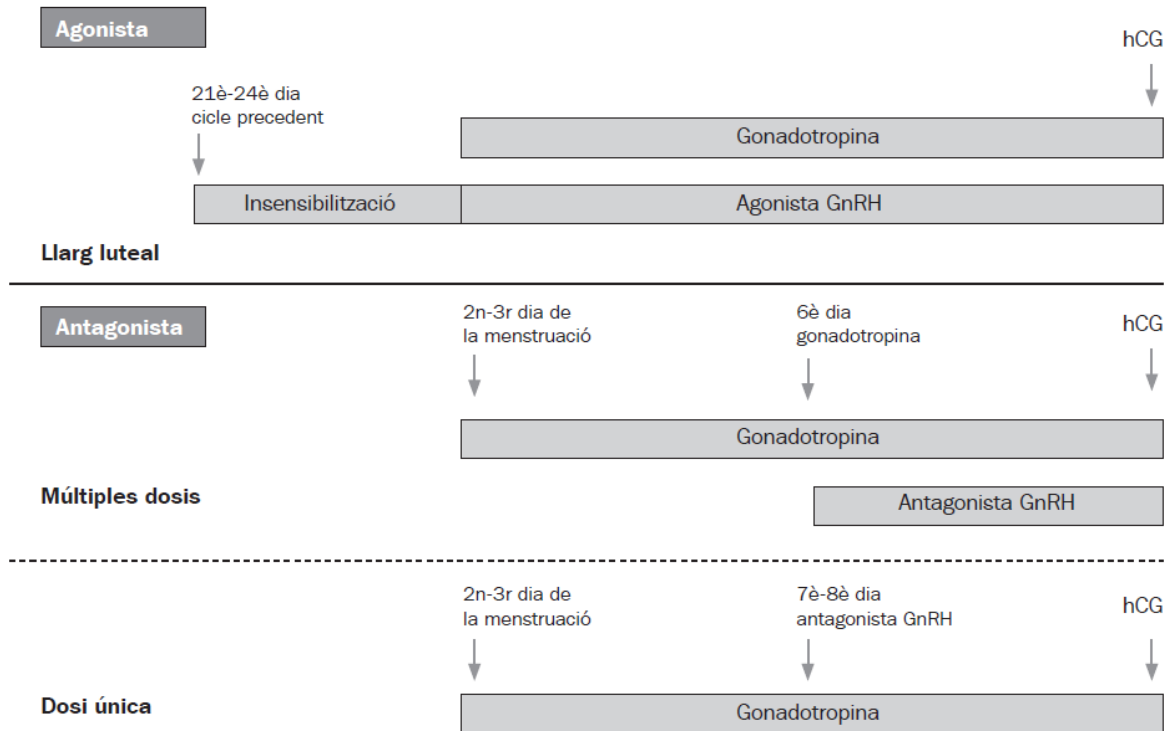
Principi actiu	Codi ATC	Nom comercial	Via d'administració	PVP IVA
Triptorelina	L02AE04	DECAPEPTYL DIARIO 0,1MG/VI 7 INYECTABLES	s.c.	36,08 €
		DECAPEPTYL MENSUAL 3,75MG 1 VI + 1 AMP 2ML INY	s.c.	159,02 €
Leuprorelina	L02AE02	PROCRIN 1MG/0,2ML SOL INYECT 2,8ML 1 VIAL (14 DOSIS)	s.c.	126,56 €
Nafarelina	H01CA02	SYNAREL 200MCG/PULV SOLUCION PULVERIZAC NASAL 8ML	nasal	122,05 €

s.c: subcutània

Antagonistes de la GnRH

Els antagonistes de la GnRH bloquegen de forma immediata, competitiva i dosi-dependent els receptors de membrana de la GnRH en la hipòfisi i la fase estimuladora inicial dels agonistes (efecte *flare-up*) no es produeix. Això permet que els antagonistes s'administrin després d'haver iniciat l'estimulació ovàrica i, per tant, poden reduir considerablement la durada del cicle de tractament d'EOC (vegeu Figura 1).

Figura 1. Representació esquemàtica dels protocols d'administració dels anàlegs de GnRH



Font: Tractaments d'EOC en les tècniques d' RHA. Informe tècnic de l'AATRM. 2002³

Existeixen dos tipus de protocols d'administració dels antagonistes de la GnRH: el **protocol fix**, en què s'inicia l'administració de l'antagonista als sis dies de l'inici de l'estimulació amb gonadotropines. I el **protocol flexible**, en què s'inicia l'administració del antagonista quan el fol·licle dominant arriba als 14 mm de diàmetre o l'estradiol plasmàtic supera els 400-600 pg/ml¹¹.

Actualment, hi ha dos antagonistes de la GnRH comercialitzats a Espanya (segons la classificació ATC): Cetrotrelix i el Ganirelix (vegeu Taula 2).

Taula 2. Antagonistes de la GnRH utilitzats durant la fase de supressió hipofisària

Principi actiu	Codi ATC	Nom comercial	Via d'administració	PVP IVA
Cetrorelix	H01CC02	CETROTIDE 0,25MG/VI 1 VI POLVO + 1 JER PREC SOL IY	s.c	59,95 €
		CETROTIDE 0,25MG/VI 7 VI POLVO + 7 JER PREC SOL IY	s.c	248,7 €
		CETROTIDE 3MG/VI 1 VIAL POLVO + 1 JER PREC SOL INY	s.c	248,7 €
Ganirelix	H01CC01	ORGALUTRAN 0,25MG/JER 1 JERINGA PRECARG 0,5ML INY	s.c	48,27 €
		ORGALUTRAN 0,25MG/JER 5 JERINGAS PRECARG 0,5ML INY	s.c	191,28 €

s.c: subcutània

Gonadotropines exògenes per a la fase d'estimulació

Entre les gonadotropines disponibles per a l'ús en tècniques d'RHA, l'hMG va ser el primer preparat comercialitzat. Cada vial conté quantitats iguals (1:1) d'FSH i LH, i el seu ús està condicionat per la preocupació que genera la seva activitat LH i el seu contingut en proteïnes urinàries que poden derivar en reaccions al·lèrgiques o d'hipersensibilitat.

Posteriorment, amb l'objectiu de purificar i millorar la seguretat i eficàcia de l'hMG es van obtenir extractes d'FSH lliures d'LH: urofol·litropines o FSH purificada (FSHu). Més endavant es va introduir l'FSH altament purificada (FSH-hp), que conté encara menys d'un 5% de proteïnes urinàries. El principal avantatge de l'FSH purificada i l'altament purificada consisteix en el fet que pot ser administrada per via subcutània a més de per via intramuscular (via exclusiva dels altres preparats).

El desenvolupament de la tecnologia recombinant d'ADN ha permès produir les FSH i LH recombinant (FSHr i LHR) que són preparats de gran puresa, i estan lliures de tot contaminant proteínic. Les característiques bioquímiques i farmacocinètiques de l'FSHr són molt similars a les de les formes urinàries però, a més, presenta l'avantatge de l'absència completa d'activitat LH i que pot ser administrada per via subcutània. Per a l'FSHr hi ha dues formes comercialitzades: la fol·litropina alfa i la fol·litropina-beta, mentre que per a l'LHR, existeix la lutropina alfa.

L'any 2007 es va autoritzar una especialitat que segons la classificació ATC i d'acord amb la informació continguda al nomenclàtor oficial del Ministeri correspon a l'hMG i conté FSHr (fol·litropina alfa) combinada amb LHR (lutropina alfa) a dosis 150UI i 75UI, respectivament.

La Taula 3 inclou les gonadotropines comercialitzades a Espanya classificades segons el codi ATC.

Els protocols d'administració de gonadotropines en l'EOC es diferencien, bàsicament, segons la forma d'administració inicial. Es poden administrar amb dosi fixa o amb dosi variable durant els primers dies i la resta augmentant o disminuint la dosi en funció de la resposta al tractament de la pacient.

Taula 3. Gonadotropines comercialitzades a Espanya

Principi actiu	Codi ATC	Nom comercial	Via d'administració	PVP IVA
Urofol-litropina	G03GA04	BRAVELLE 75UI 10 VI+10 AMP POLV Y SOLVENTE SOL INY	s.c	241,07€
		FOSTIPUR 150 UI/ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE, 1 VIAL + AMPOLLA	i.m o s.c	45,93€
		FOSTIPUR 150 UI/ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE, 10 VIALES + 10 AMPOLLAS	i.m o s.c	358,94€
		FOSTIPUR 75 UI/ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE, 1 VIAL Y 1 AMPOLLA SOLUCION	i.m o s.c	28,71€
		FOSTIPUR 75 UI/ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE, 10 VIALES Y 10 AMPOLLAS SOLUCION	i.m o s.c	238,99€
Fol-litropina alfa	G03GA05	GONAL- F 900UI/1,5ML 1 PLUMA PREC+14 AGUJAS SO IN	s.c	412,43€
		GONAL-F 1050UI(77MCG)/VI 1 VIAL + 1 JER PRE SOL IY	s.c	454,7€
		GONAL-F 300UI/0,5ML 1 PLUMA PREC+5 AGUJAS SOL INY	s.c	167,58€
		GONAL-F 450UI/0,75ML 1 PLUMA PREC+7 AGUJAS SOL INY	s.c	227,49€
		GONAL-F 75UI(5,5MCG)/VIAL 1 VIAL+1 JER PRE SOL INY	s.c	38,11€
		GONAL-F 75UI(5,5MCG)/VIAL 10 VIALES + 10 JER PRECG	s.c	299,83€
		GONAL-F 75UI(5,5MCG)/VIAL 5 VI + 5 JER PRE SOL INY	s.c	171,85€
		Fol-litropina beta	G03GA06	PUREGON 100UI/VIAL 10 VIALES 0,5ML
PUREGON 200 UI/0,5 ML SOLUCION INYECTABLE 10	i.m o s.c			714,01€
PUREGON 300UI/0,36ML 1 CARTUCHO INYECTABLE	i.m o s.c			147,74€
PUREGON 600UI/0,72ML 1 CARTUCHO INYECTABLE	i.m o s.c			247,74€
PUREGON 900UI/1,08ML 1 CARTUCHO SOL INYECTABLE	i.m o s.c			359,05€
hMG	G03GA02	HMG-LEPORI 75 U.I. , 1 AMPOLLA + DISOLVENTES	i.m	13,04€
		HMG-LEPORI 75 U.I. , 10 AMPOLLAS + DISOLVENTES	i.m	100,17€
		MENOPUR 75 UNIDADES INTERNACIONALES POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE , 10 AMPOLLAS LIOFI	i.m o s.c	223,5€
		MENOPUR 75 UNIDADES INTERNACIONALES POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE , 5 AMPOLLAS LIOFIL	i.m o s.c	138,94€
		PERGOVERIS 150UI/75UI 10VIAL POL+10VIAL DIS	s.c	780,22€
		PERGOVERIS 150UI/75UI 1VIAL POL+1VIAL DIS	s.c	120€
Lutropina alfa	G03GA07	LUVERIS 75UI/VIAL 10 INYECTABLES 1ML	s.c	346,13€

i.m: intramuscular; s.c: subcutània

Gonadotropina coriònica humana (hCG) per a la maduració final dels oòcits

L'hCG té una activitat biològica semblant a l'LH, i es subministra com a substitut del pic de l'LH per la seva capacitat d'induir la maduració dels oòcits¹⁴. Generalment, es realitza la recuperació d'oòcits a les 36h de la seva administració.

Progesterona en la fase final de suport luteal

Quan es produeix l'ovulació, el fol·licle es transforma en cos luti. La progesterona és la principal hormona que produeix el cos luti i afavoreix la implantació de l'embrió. L'hCG també estimula la funció del cos luti.

Prova pilot FIV

A Catalunya, l'any 1999 el CatSalut va iniciar una prova pilot per tal de racionalitzar i monitorar la prescripció de medicaments en els tractaments d'RHA mitjançant la FIV. En aquesta prova pilot les assegurades del CatSalut van accedir a la medicació necessària per realitzar un cicle d'RHA, a través dels centres sanitaris inclosos en aquesta i amb la corresponent validació sanitària de les receptes mèdiques oficials del CatSalut, sempre que es complissin els criteris, requisits i indicacions que es preveien. Es va establir en tres el nombre màxim de cicles de FIV a dur a terme, independentment del centre i del temps de realització. Durant el període entre juliol de 2009 i juny de 2010, hi havien 12 principis actius (classificats segons ATC) diferents registrats. Aquests principis actius s'engloben en 4 subgrups farmacològics per al tractament de l'EOC: anàlegs de les GnRH (agonistes i antagonistes), gonadotrofines i associacions, i progestàgens (taules 1-3).

Aquesta prova pilot s'ha donat per finalitzada per resolució del director del CatSalut, a partir del 30 de setembre de 2011 ¹⁵.

Registre FIVCAT.NET

El FIVCAT.NET recull la informació del procés assistencial de les persones que se sotmeten a una tècnica d'RHA in vitro en els centres autoritzats a Catalunya. No s'hi inclouen les dades corresponents als cicles d'inseminació artificial. Les dades que es registren corresponen a tres episodis assistencials diferenciats en el temps: el primer fa referència al cicle d'obtenció d'oòcits; el segon al cicle de transferència d'embrions i el tercer a l'embaràs clínic¹.

Les dades del resultat de l'embaràs es declaren sempre que s'hagi produït un embaràs clínic a la fase anterior. Hi consta el nombre de fetus i les dades relatives al part i al nadó (pes en néixer, sexe, etc.). Aquest apartat és el que presenta més mancances d'informació, ja que sovint el part es fa en un centre sanitari diferent d'on s'ha realitzat l'RHA i també perquè el període transcorregut entre la transferència i el part és molt llarg¹.

Les dades que apareixen a l'informe FIVCAT.NET corresponen a tota l'activitat realitzada pels centres, i inclou tant les dones residents com les de fora de Catalunya. Els indicadors que s'utilitzen per comparar l'èxit entre tècniques, o per valorar l'evolució dels resultats en anys diferents, són els mateixos que empra l'*European Society Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) ¹.

JUSTIFICACIÓ

La Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries (GAFiPC) del CatSalut mitjançant el sistema d'informació emprat per gestionar la "*Prova pilot sobre racionalització i seguiment de la prescripció dels medicaments dels tractaments de reproducció humana assistida mitjançant FIV*", disposa de les dades de prescripció de tractaments i seguiment que registren els centres sanitaris per al tractament de FIV. En el període entre juliol de 2009 i juny de 2010, es varen registrar 7.242 sol·licituds (cicles) amb 33.578 prescripcions, que juntament amb els diferents perfils de prescripció va alertar sobre la potencial variabilitat en el tractament. Per aquest motiu plantegen a l'AIAQS la revisió de l'evidència científica sobre l'eficàcia i seguretat dels fàrmacs prescrits en la fase de l'EOC i l'anàlisi descriptiva de període anterior, amb la finalitat d'avaluar i fer el seguiment de la medicació emprada en la prova pilot.

OBJECTIUS

Objectiu principal

Revisar l'eficàcia i seguretat del tractament farmacològic per a l'EOC mitjançant tècniques de FIV.

Objectius específics

Objectiu 1: Revisar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia i la seguretat dels tractaments per a l'EOC en cicles de FIV, per a les fases de supressió hipofisària i estimulació ovàrica.

Objectiu 2: Descriure els tractaments prescrits en el marc de la prova pilot entre juny de 2009 i juliol de 2010 per a les diferents fases de l'EOC segons factors pronòstic i per centres.

No ha estat objecte d'aquest informe avaluar l'eficàcia i seguretat dels tractaments utilitzats en la fase de maduració final d'òocits ni de suport luteal.

METODOLOGIA

Objectiu 1: Evidència científica sobre l'eficàcia i la seguretat del tractament d'EOC

S'ha dut terme una revisió exhaustiva per identificar revisions sistemàtiques i metanàlisis en les principals bases de dades bibliomètriques: Medline / PubMed, ISI Web of Knowledge, Scopus, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) y Medicina en Español – Fundación Lilly (MEDES). La cerca es va fer sense restricció temporal fins al mes d'abril de 2011 (l'estratègia de cerca, els descriptors i paraules claus es descriuen a l'Annex 1). S'ha realitzat una cerca manual en les referències bibliogràfiques dels estudis seleccionats per identificar possibles revisions sistemàtiques o metanàlisis no inclosos en l'estratègia de cerca.

També s'ha realitzat una cerca per identificar guies de pràctica clínica (GPC) i recomanacions: s'han consultat pàgines web sobre GPC nacionals i internacionals, informes de les agències d'avaluació de tecnologies sanitàries i diverses webs d'organitzacions i institucions relacionades amb tècniques d'RHA.

S'han seleccionat GPC, revisions sistemàtiques de l'evidència científica (RSEC) i metanàlisis sobre el tractament d'EOC mitjançant FIV per a les fases de supressió hipofisària i estimulació ovàrica.

S'ha avaluat la qualitat de les RSEC i metanàlisis incloses segons els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Tanmateix, s'ha considerat de molt bona qualitat (++) aquelles RSEC o metanàlisis que complien adequadament amb tots els criteris SIGN, de bona qualitat (+) les que complien adequadament amb la majoria dels criteris i de baixa qualitat (-) aquelles RSEC o metanàlisis que no complien amb 1 o més dels criteris (veure Annex 2).

Objectiu 2: Descripció dels tractaments prescrits en les diferents fases de l'EOC

S'ha dut terme un estudi transversal dels tractaments farmacològics prescrits per l'EOC mitjançant FIV prescrits entre juliol de 2009 i juny de 2010 a assegurades del CatSalut, ateses en el marc de la prova pilot.

Mitjançant el sistema d'informació habilitat a tal efecte pel CatSalut, els centres sanitaris inclosos en la prova pilot (31 en el període analitzat) enregistren les sol·licituds de tractament de les assegurades. El CatSalut verifica l'acreditació de la condició d'assegurada del CatSalut i es requereix la validació sanitària de les receptes mèdiques oficials del CatSalut com a requisit previ a la dispensació dels medicaments per les oficines de farmàcia.

En el moment de realitzar la sol·licitud de tractament, els centres informen sobre les dades d'identificació del metge/metgessa i centre sanitari, de l'assegurada (inclòs el diagnòstic),

tractament prescrit (presentació, producte, nombre d'envasos, etc.). Així mateix, el centre sanitari enregistra informació de seguiment (motiu de finalització del cicle).

S'ha dut a terme una anàlisi descriptiva amb percentatges dels tractaments prescrits entre juliol de 2009 i juny de 2010 a assegurades del CatSalut, per edat de les assegurades (factor pronòstic que es considera més important), segons el nombre de cicles, el diagnòstic de l'esterilitat i el motiu de finalització del cicle. També es varen analitzar les dades per edat i centre sanitari (identificats de la A a la F), seleccionant 6 centres en funció de la seva activitat. A la prova pilot es van registrar motius clínics i no clínics com a finalització de cicle. No obstant això, en aquesta anàlisi només s'han inclòs els motius clínics (baixa resposta, embaràs i avortament posterior, cicle complet acabat/embaràs, cicle complet acabat/no embaràs).

Aquesta anàlisi s'ha realitzat per als tractaments de la fase de supressió hipofisària amb anàlegs de GnRH i per a la fase d'estimulació amb gonadotrofines. Cal destacar que algunes de les sol·licituds de tractament no consten de totes les fases de tractament (fase de supressió hipofisària i fase d'estimulació) i, per tant, les dades s'han d'analitzar i interpretar per a cada fase de manera independent.

RESULTATS

S'han identificat 840 referències en la cerca bibliogràfica de RSEC i metanàlisis. Un cop eliminats els duplicats s'han quedat 582 referències per revisar per títol i *abstract*, de les quals se n'han recuperat 78 per revisar en profunditat. Finalment, s'han inclòs 20 RSEC i metanàlisis.

Pel que fa a les GPC i recomanacions sobre el tractament EOC, s'han identificat 104 referències, de les quals se n'han recuperat 27 per revisar. Finalment, s'han inclòs 4 GPC i 7 documents d'agències d'avaluació de tecnologies sanitàries (vegeu Annex 2). Les recomanacions i GPC identificades no estan actualitzades amb estudis o metanàlisis posteriors inclosos i per aquest motiu no s'han tingut en compte en aquest document.

I. Evidència científica sobre l'eficàcia i la seguretat del tractament farmacològic de l'EOC mitjançant FIV

1. Tractament durant la fase de supressió hipofisària amb anàlegs de GnRH

S'han identificat 6 RSEC amb metanàlisis (Taula 4) que comparen l'eficàcia dels tractaments amb agonistes en relació amb els antagonistes en tres tipus de població: 1) dones amb subfertilitat¹⁶⁻¹⁸, 2) dones hiporespondedores^{19,20} 3) dones amb ovari poliquístic²¹ sotmeses a cicles de FIV. A l'annex 2 es determina la qualitat de les RSEC amb metanàlisis incloses.

Taula 4. Revisions sistemàtiques i metanàlisis que comparen l'eficàcia dels tractaments amb GnRH respecte a GnRHan en la fase de supressió hipofisària

Autor (Any)	Nombre assaigs (nre. Participants/cicles)	Comparacions d'intervencions	Resultats de les variables d'interès	Observacions i Conclusions
Dones amb subfertilitat (sense especificar un grup concret com hiporespondedores, ovari poliquístic o hiperrespondedores)				
Al-Inany HG et al. (2011) ¹⁶	45 ACA (7.511 dones)	GnRHa protocol llarg vs. GnRHant* en cicles de FIV en dones amb subfertilitat	Variable principal: <u>Taxa nascuts vius</u> (9 ACA): OR: 0,86 95%IC: 0,69-1,08; p=n.s. <u>SHEQ greu</u> (29 ACA): OR: 0,43 95%IC: 0,33-0,57 Variable secundària: <u>Taxa d'embaràs en curs</u> (28 ACA): OR: 0,88 95%IC: 0,77-1,00; p: n.s. <u>Taxa d'embaràs clínic</u> (41 ACA): OR: 0,84 95%IC: 0,75-0,94	La taxa de nascuts vius i la taxa d'embaràs en curs per dona no va ser significativament diferent entre els tractaments. No obstant això, la taxa d'embaràs clínic va ser favorable al tractament amb agonistes La incidència de l'SHEO greu es va reduir en el 50% de dones tractades amb antagonistes.
Kolibianakis EM et al. (2006) ²²	22 ACA (3.176 dones)	GnRHa vs. GnRHant en cicles de FIV en dones amb subfertilitat	Variable principal: <u>Taxa de nascuts vius</u> : OR: 0,86; 95% IC, 0,72-1,02; p=n.s. Variable secundària: <u>SHEO greu</u> : OR: 0,46; 95% IC, 0,26-0,82; p=0,01	No hi ha diferències significatives entre els anàlegs de GnRH quant a la taxa de naixements vius La incidència de l' SHEO greu o associat a hospitalitzacions va ser significativament menor en dones tractades amb antagonistes

Autor (Any)	Nombre assaigs (nre. Participants/cicles)	Comparacions d'intervencions	Resultats de les variables d'interès	Observacions i Conclusions
Ludwig M et al (2001) ¹⁸	8 estudis prospectius i retrospectius (3.242 dones)	GnRHa (protocol llarg) vs. GnRHant en cicles de FIV/ICSI en dones amb subfertilitat**	Variable principal: <u>SHEO greu</u> : OR: 0,49; 95% IC, 0,21-1,12; p=n.s Variable secundària: <u>Taxa d'embaràs clínic (ITT)</u> : OR: 0,85; 95% IC, 0,70-1,03; p=n.s <u>Taxa d'embaràs en curs (ITT)</u> : OR: 0,82; 95% IC, 0,65-1,03; p=n.s	No es van observar diferències significatives quant a SHEO greu ni taxa d'embaràs clínic o en curs en ITT A les anàlisis només amb el fàrmac Cetrorelix s'observa una reducció de la taxa d'SHEO i no hi ha diferències significatives quant a embaràs clínic
Dones hiporesponedores				
Pandian Z et al. (2010) ¹⁹	10 ACA a RSEC i 4 ACA a la metaanàlisi (70 dones per a la metanàlisi de la variable principal)	GnRHant vs. GnRHa en dones hiporesponedores en cicles de FIV	Variable principal (ITT): <u>Taxa de nascut viu per dona</u> : cap estudi no va mesurar taxa de nascut viu. Variable secundària (ITT): <u>Taxa d'embaràs per dona***</u> en GnRHant vs. protocol llarg GnRHa (1ACA): OR: 2,80; 95%IC: 0,50-15,73; p: n.s. <u>Taxa d'embaràs en GnRHant vs. protocol curt GnRHa (3 ACA)</u> : OR: 1,00; 95%IC: 0,34-2,92; p: n.s.	No es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa d'embaràs (variable secundària) No hi ha evidència suficient per identificar l'ús d'una intervenció concreta per a dones hiporesponedores sotmeses a FIV
Sunkara SK et al. (2007) ²⁰	9 ACA (680 dones)	GnRHa (protocol llarg i curt) vs. GnRHant en dones hiporesponedores en cicles FIV/ICSI	Variable principal: <u>Nombre d'òocits recuperats</u> : Protocol llarg agonistes vs. antagonistes: WMD: 0,48; IC95% 0,08-0,87 Protocol curt agonistes vs. antagonistes: WMD: -1,07; IC95% -1,92-(-0,21) <u>Cicles cancel·lats</u> : n.s. Variable secundària: <u>Taxa d'embaràs clínic i Taxa d'embaràs en curs</u> : n.s.	El nombre d'òocits recuperats va ser menor en el grup tractat amb antagonistes comparat amb el protocol curt amb agonistes de GnRH. D'altra banda, es va observar un augment estadísticament significatiu del nombre d'òocits recuperats en el grup tractat amb antagonistes comparat amb el protocol llarg d'agonistes. No es van observar diferències quant als cicles cancel·lats No es van observar diferències estadísticament significatives entre grups en les variables secundàries: taxa d'embaràs clínic i en curs
Dones hiperresponedores o/i amb ovari poliúístic				
Mancini F et al (2011) ²¹	5 ACA (572 cicles)	GnRHant vs. GnRHa (protocol llarg) en dones amb ovari poliúístic en cicles de FIV	<u>Embaràs clínic</u> : OR: 0,80 95%IC: 0,57-1,11; p: n.s. <u>Taxa de l' SHEO</u> : OR: 0,47 95%IC: 0,24-0,92	Evidència limitada. No es van observar diferències quant a la taxa d'embaràs clínic Es va observar una reducció del risc d'SHEO en dones tractades amb antagonistes

FIV: fecundació in vitro; GnRH: hormona alliberadora de gonadotropina; GnRHa: agonistes de GnRH; GnRHant: antagonistes de GnRH; IC: interval de confiança; ICSI: injecció intracitoplasmàtica d'espermatozous; ITT: per intenció de tractar; n.s: no estadísticament significatiu; OR: odds ràtio; SHEO: síndrome d'hiperestimulació ovàrica; WMD: diferència de mitjanes ponderada.

*tres tipus diferents de protocols amb antagonistes van ser inclosos; **es van excloure estudis que només van incloure una cohort especial de dones; ***taxa d'embaràs per dona (clínic i en curs)

En la població de dones amb subfertilitat s'han identificat 3 RSEC amb metanàlisis, una de molt bona qualitat¹⁶, una de bona qualitat²² i una de baixa qualitat¹⁸. D'aquestes, dues Al Inany et al. 201¹⁶ i Ludwig et al. 200¹⁸ van comparar el tractament de protocol llarg d'agonistes amb els diferents protocols d'antagonistes mentre que Kolibianakis et al. 2006²² va comparar tots els protocols d'agonistes respecte a tots els protocols d'antagonistes²². Ludwig et al. 200¹⁸ va excloure de la metanàlisi els estudis que només van incloure una cohort especial de dones (hiperresponedores, hiporesponedores o ovari poliquístic).

Al Inany et al. 201¹⁶ va incloure 45 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) amb 7.511 dones. En els resultats de la metanàlisi no es varen observar diferències significatives en la taxa de nascuts vius entre els agonistes i antagonistes (OR: 0,86 95%IC: 0,69-1,08; p=n.s). Així mateix, tampoc es varen observar diferències en la taxa d'embaràs en curs. No obstant això, la taxa d'embaràs clínic (variable secundària) va ser favorable al tractament amb agonistes. Kolibianakis et al. 2006²² va incloure 22 ACA amb 3.176 dones i tampoc va observar diferències significatives en la taxa de nascuts vius entre el tractament amb agonistes i antagonistes. Ludwig et al. 2001¹⁸ va incloure 8 estudis (retrospectius i prospectius) i no va observar diferències significatives en la taxa d'embaràs clínic ni en la taxa d'embaràs en curs (variables secundàries).

Les tres metanàlisis varen comparar el percentatge de casos amb l'SHEO greu entre ambdós tractaments. Tant els resultats d'Al-Inany et al. 201¹⁶ com els de Kolibianakis et al. 2006²² mostren menor percentatge de casos d'SHEO greu en dones tractades amb antagonistes. Ludwig et al. 200¹⁸ no va observar diferències significatives quant a l'SHEO greu però va constatar una disminució de l'SHEO en dones tractades només amb l'antagonista Cetrorelix (i no amb Ganirelix).

Quant a la població de dones hiporesponedores s'han identificat 2 RSEC amb metanàlisis de bona¹⁹ i de molt bona qualitat²⁰ segons els criteris SIGN. En una RSEC amb metanàlisis es van comparar agonistes amb antagonistes sense especificar¹⁹ el tipus de protocol. No es varen observar diferències estadísticament significatives entre grups quant a la taxa d'embaràs clínic en dones hiporesponedores en les 2 RSEC identificades, tot i que l'evidència observada es considera limitada ja que van incloure pocs estudis (10 i 9 ACA). Aquestes revisions no van avaluar la incidència de l'SHEO.

En dones amb ovari poliquístic sotmeses a cicles de FIV no es van observar diferències estadísticament significatives entre l'ús d'agonistes (protocol llarg) i antagonistes en la taxa d'embaràs clínic²¹. D'altra banda, es va observar que l'ús d'antagonistes redueix el risc de l'SHEO en aquestes dones²¹.

2. Tractament durant la fase d'estimulació amb gonadotropines

S'han identificat 10 RSEC amb metanàlisis que comparen l'eficàcia de les gonadotropines recombinants (FSHr) amb les gonadotropines urinàries (hMG, FSHp o FSHhp) per a l'EOC en tècniques d'RHA (taules 5 i 6). Aquestes revisions varen abordar diverses comparacions:

- Gonadotropines recombinants (FSHr) en relació amb les urinàries (hMG, FSHp i FSHhp)

- Gonadotropines recombinats (FSHr) en relació amb la urinària hMG
- Gonadotropines recombinats (FSHr) en relació amb la urinària purificada o altament purificada (FSHp/FSHhp)
- Gonadotropines recombinats (FSHr) en relació amb l'FSHr+LHr
- Gonadotropines recombinats (FSHr) en relació hMG+FSHr

2.1. EFICÀCIA I SEGURETAT DE LES GONADOTROPINES RECOMBINANTS (FSHR) ENVERS LES URINÀRIES (HMG, FSHp I FSHHP)

S'han identificat dues RSEC amb metanàlisis^{23,24}, una recent de l'any 2011 que va incloure 42 ACA i 9.606 dones²³ de molt bona qualitat i l'altre del 2003 amb 20 ACA amb 4.610 dones²⁴ de bona qualitat. Ambdues metanàlisis varen comparar el tractament amb FSHr amb gonadotropines urinàries (hMG, FSHp i FSHhp juntes). No obstant això, difereixen quant al tipus de població inclosa i el tipus d'intervenció. Van Wely et al. 2011²³ va incloure tant estudis amb protocol llarg com curt en dones normogonadotrópiques, mentre que Al-Inany et al. 2003²⁴ va seleccionar només estudis amb protocol llarg d'agonistes GnRH previ a la fase d'estimulació ovàrica, excloses les dones amb síndrome d'ovari poliquístic (PCOS). Cap de les dues metanàlisis no va observar diferències estadísticament significatives entre grups de tractament respecte a la taxa de naixements vius/embaràs en curs ≥ 20 setmanes²³ i embaràs clínic²⁴.

Pel que fa a la seguretat, només la metanàlisi de Van Wely et al. 2011 va comparar la taxa d'SHEO²³. No es varen observar diferències estadísticament significatives entre les gonadotropines urinàries i recombinants.

Taula 5. Revisions sistemàtiques i metanàlisi de l'eficàcia de les gonadotropines recombinants comparada amb les gonadotropines urinàries (hMG, FSHp i/o FSHhp)

Autor (Any)	Nombre assaigs (nre. participants/cicles)	Comparacions d'intervencions	Resultats de les variables d'interès	Observacions i Conclusions
Gonadotropines urinàries [hMG i FSHu (FSHp i FSHhp)] envers recombinants				
Van Wely et al (2011) ²³	42 ACA (9.606 dones)	Gonadotropines urinàries vs. FSHr en dones normogonadotrópiques ^b per a cicles de FIV/ICSI	Variable principal: Nascuts vius/embaràs en curs**: OR:0,97; 95%IC: 0,87-1,08 Taxa d'SHEO: OR:1,18; 95%IC: 0,86-1,61	No es van observar diferències estadísticament significatives entre FSHr i FSHu quant a la variable principal d'eficàcia (naixement vius/embaràs en curs) i de seguretat (SHEO)
Al-Inany et al. (2003) ²⁴	20 ACA (4.610 cicles)	FSHr vs. gonadotropines urinàries* amb protocol llarg de supressió hipofisària en cicles de FIV/ICSI (excloses dones amb PCOS)	Variable principal: Taxa d'embaràs clínic per cicle començat, gonadotropines urinàries vs. FSHr: OR=1,07; 95%IC: 0,94-1,22	No hi ha diferències significatives quant a la variable principal

^b Definida com dones amb concentracions normals d'FSH i LH en sang

Autor (Any)	Nombre assaigs (nre. participants/cicles)	Comparacions d'intervencions	Resultats de les variables d'interès	Observacions i Conclusions
FSHr envers hMG urinària				
Jee BC et al (2010) ²⁵	5 ACA (no s'especifica el nombre de dones o cicles inclosos)	FSHr (Gonal-F) vs. hMGhp (Menopur) en cicles de FIV/ICSI	Variable principal: Taxa de nascuts viu/embaràs en curs per cicle: RR= 1,10; 95%IC: 0,96-1,26 Variable secundària Taxa d'SHEO: RR:0,92; 95%IC 0,53-1,71	No s'han observat diferències en embaràs en curs per cicle començat entre els dos tractaments No es van trobar diferències entre grups en SHEO
Al-Inany et al. (2009) ²⁶	6 ACA (2.371 dones)	FSHr vs. hMGhp en cicles de FIV/ICSI (excloses dones amb PCOS)	Variable principal (ITT): Taxa de nascuts vius/embaràs en curs OR = 1,19; 95% IC: 0,98-1,44 Embaràs clínic: OR=1,21; 95%IC: 1,00-1,45 Variable secundària : Taxa SHEO: OR=1,12; 95%IC: 0,74-1,70	No s'han observat diferències estadísticament significatives. Es van observar millores en naixements vius/embaràs en curs en dones tractades amb hMG i amb FIV (no en ICSI): (OR=1,31; 95%IC: 1,02-1,68) No es van observar diferències entre grups en SHEO
Coomarasamy A et al. (2008) ²⁷	7 ACA (2.159 dones)	FSHr vs. hMG (urinary) després del protocol llarg amb agonistes en cicles de FIV/ICSI (excloses dones amb PCOS)	Variable principal: Nascuts vius: RR=1,8, 95%IC: 1,02-1,38 p-valor: 0,03 Variable secundària: Taxa SHEO: RR=1,39; 95%IC:0,72-2,69 P-valor: n.s	Es va observar un augment d'un 4% de naixements vius amb hMG No es van observar diferències entre grups en la taxa d' SHEO
Al-Inany et al. (2008) ²⁸	12 ACA (3.575 dones)	FSHr vs. hMG en cicles de FIV/ICSI (excloses dones amb PCOS)	Variable principal: Taxa de nascuts vius: OR=1,20; 95%IC: 1,01-1,42 Taxa SHEO: OR=1,21; 95%IC: 0,78-1,86	Es va observar un augment estadísticament significatiu de la taxa de naixements vius en les dones tractades amb hMG comparat amb FSHr. No es van observar diferències entre grups en la taxa d'SHEO
Van Wely M et al. (2003) ²⁹	6 ACA (2.030 dones)	FSHr vs. hMG en protocols amb anàlegs de GnRH en dones normogonadotrópiques en cicles de FIV o ICSI	Variable principal: Taxa d'embaràs clínic per dona: RR:1,18; 95%IC: 1,02-1,36 Variable secundària: Taxa SHEO: RR:1,45; 95%IC: 0,56-3,73 Taxa d'embaràs en curs/naixements vius: RR:1,20; 95%IC: 0,99-1,45); n.s	hMG > FSHr en taxa embaràs clínic però cap diferència en nascuts vius o embaràs en curs No es van trobar diferències significatives entre grups en l'SHEO

Autor (Any)	Nombre assaigs (nre. participants/cicles)	Comparacions d'intervencions	Resultats de les variables d'interès	Observacions i Conclusions
Agrawal R et al. (2000)30	11ACA (no s'especifica el nombre de dones o cicles inclosos)	FSH vs. hMG en cicles de FIV en dones tractades prèviament amb agonistes (protocol llarg o curt) o sense tractament previ (no s'especifica la població d'estudi)	Variable principal: Embaràs clínic per cycle en protocols llargs amb agonistes: OR: 0,77; 95%IC: 0,58-1,05 Embaràs clínic per cycle en protocols curts amb agonistes: OR: 1,72; 95%IC: 0,85-3,50 Embaràs clínic per cycle sense tractament previ amb agonistes: OR: 2,8; 95%IC: 1,01-7,72; p=0,047	Igual d'eficaços quan s'utilitzen agonistes GnRH per la supressió hipofisària

FSHr envers FSHu

Van Wely M et al. (2003)31	6 ACA i estudis controlats quasialeatoritzats (601 dones)	FSHr vs. FSHu en dones amb PCOS resistent a citrat de clomifè	Variable principal: Taxa d'embaràs clínic: OR: 0,95; 95% IC: 0,64-1,41 Variable secundària: Taxa SHEO: OR: 1,59; 95% IC: 0,50-4,84	No es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa d'embaràs clínic ni amb el SHEO
Daya S et al. (2007)32 Retirada per conflicte d'interès	18 (3.421 cicles)	FSHr vs. FSHu en dones en cicles de FIV	Variable principal: Embaràs clínic per cycle: OR=1,21 (95%IC: 1,04-1,42) Variable secundària: Taxa d'embaràs en curs per cycle: OR:1,29 (95%IC: 1,08-1,54) Taxa SHEO: n.s	Es va observar una major taxa d'embaràs clínic en dones tractades amb FSHr No es van observar diferències significatives entre grups en l'SHEO

FIV: fecundació in vitro; FSHhp: hormona fol·liculoestimulant altament purificada; FSHp: hormona fol·liculoestimulant purificada; FSHr: hormona fol·liculoestimulant recombinant; FSHu: hormona fol·liculoestimulant urinària; GnRH: hormona alliberadora de gonadotropina hMG: gonadotropina menopàusica humana; IC: interval de confiança; ICSI: injecció intracitoplasmàtica d'espermatozous; n.s: no estadísticament significatiu; OR: odds ratio; PCOS: ovari poliquístic; RR: risc relatiu; SHEO: síndrome d'hiperestimulació ovàrica.

*inclosos hMG, FSHp i FSHap; **Embaràs en curs de ≥ 20 setmanes

2.2. EFICÀCIA I SEGURETAT DE FSHR EN RELACIÓ AMB L'HMG URINÀRIA

Sis RSEC amb metanàlisi van comparar l'eficàcia de l'FSHr amb l'hMG. No obstant això, difereixen quant al tipus de població inclosa, el tipus d'intervenció i la variable principal mesurada.

Dues d'aquestes revisions van observar un augment en la taxa de naixements vius^{27,28} en dones amb subfertilitat (excloses dones amb PCOS) tractades amb l'hMG comparat amb FSHr. Al-Inany et al. 2008 va incloure estudis amb el tractament previ amb el protocol llarg o curt d'agonistes²⁸, mentre que Coomarasamy et al. 2008 va comparar el tractament amb FSHr envers hMG després del protocol llarg amb agonistes²⁷. Totes dues metanàlisis es consideren de bona qualitat. Van Wely et al. 2003 va observar un augment del 5% en la taxa d'embaràs clínic per dona²⁹ en dones tractades amb l'hMG comparat amb FSHr, però no es

van observar diferències significatives quant a la taxa d'embaràs en curs (variable secundària). Aquesta metanàlisi va incloure dones normogonadotròpiques tractades prèviament amb anàlegs de GnRH²⁹ i té limitacions quant a la qualitat metodològica.

D'altra banda, Agrawal et al. 2000³⁰, que van incloure 11 ACA, no van trobar diferències estadísticament significatives en la taxa de naixements vius/embaràs en curs en dones tractades prèviament amb o sense agonistes GnRH (no s'especifica el tipus de subfertilitat de les dones). Tanmateix, Jee et al. 2010²⁵ i Al Inany et al. 2009²⁶ van comparar FSHr amb l'hMG altament purificada (van incloure 5 i 6 assaigs clínics, respectivament) i tampoc van trobar diferències estadísticament significatives en la taxa de naixements vius/embaràs en curs. Al Inany et al. 2009 es considera de molt bona qualitat mentre que la RSEC amb metanàlisis de Jee et al. 2010²⁵ té algunes limitacions metodològiques.

Un total de 5 RSEC amb metanàlisis van avaluar la taxa de l'SHEO²⁵⁻²⁹ i cap va observar diferències entre els dos tractaments.

2.3. EFICÀCIA I SEGURETAT D'FSHR COMPARAT AMB FSHU

Les dos revisions restants van comparar l'FSHr amb l'FSHu (exclosa hMG)^{31,32}. Una d'aquestes revisions va observar un augment en la taxa d'embaràs clínic i en curs en dones tractades amb FSHr en cicles de FIV³². Cal destacar que aquesta revisió ha estat retirada per conflicte d'interès i no es tindrà en compte a l'hora d'interpretar els resultats.

Van Wely et al. 2003 va incloure 6 ACA i no va observar diferències estadísticament significatives en la taxa d'embaràs clínic entre els dos tractaments en dones amb ovari poliquístic³¹.

Cap de les RSEC amb metanàlisi que van avaluar la taxa de l'SHEO van observar diferències entre l'FSHr i FSHu^{31,32}.

2.4. EFICÀCIA I SEGURETAT D'FSHR + LHR COMPARAT AMB FSHR

També, s'han identificat 4 RSEC amb metanàlisis que avaluen l'eficàcia de l'FSHr combinada amb LHR comparada amb FSHr en monoteràpia (Taula 6). Tres d'aquestes revisions són de bona qualitat^{17,33,34} i una és de molt bona qualitat³⁵.

Taula 6: Revisions sistemàtiques i metanàlisi de l'eficàcia d'FSHr comparada amb les FSHr + LHR

Autor (Any)	Nombre assaigs (nre. de participants/cicles)	Comparacions d'intervencions	Resultats de la variable principal	Conclusions
Mochtar MH et al. 2007 ³⁵	14 ACA (2.612 dones)	FSHr i LHR vs. FSHr en dones amb subfertilitat sotmeses a cicles de FIV/ICSI (dones tractades amb agonistes o antagonistes de GnRH)	<p>Variable principal: tractats prèviament amb agonistes: Taxa de nascuts vius: OR=1,51 (95IC%: 0,79-2,87) Taxa SHEO: OR=1,62 (95IC%: 0,63-4,22)</p> <p>Variable principal: tractats prèviament amb antagonistes: Taxa de nascuts vius: no hi ha dades Taxa SHEO: OR=0,68 (95IC%: 0,12-3,99)</p> <p>Variable principal: en dones hiporesponedores: Taxa d'embaràs en curs per dona: OR=1,85 (95IC%: 1,10-3,11)</p>	<p>No es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa de nascuts vius en dones tractades prèviament amb agonistes</p> <p>Es va observar una tendència del benefici clínic del cotractament amb LH quant a taxa d'embaràs en curs en dones hiporesponedores</p> <p>No s'han trobat diferències entre grups en la taxa d'SHEO</p>
Kolibianakis et al. 2007 ¹⁷	7 ACA (701 dones)	Adició d'LHR al protocol d'estimulació en cicles de FIV	<p>Variable principal: Nascuts vius per dona: OR=0,92 (95IC%: 0,65-1,31; p=0,65)</p>	<p>No es van observar diferències significatives en la variable principal</p>
Barruffi RL et al. 2007 ³³	5 ACA (434 dones)	LHR associat a FSHr després d'administrar antagonistes en cicles FIV/ICSI en dones normogonadotrópiques amb bon prognosi	<p>Variable principal: Dies d'estimulació, total FSHr administrat, concentració d'estradiol el dia d'administració hCG i oòcits madurs recuperats</p> <p>Variable secundària: Taxa d'embaràs clínic per oòcit recuperat: OR=0,89 (95IC%: 0,57-1,39)</p>	<p>LHR va augmentar el nombre d'oòcits madurs i va prevenir la disminució d'estrògen</p> <p>No es van observar diferències significatives quant a embaràs clínic (variable secundària)</p>
Oliveira J.B et al. 2007 ³⁴	4 ACA (1.227 dones)	LHR associat a FSHr després d'administrar agonistes en cicle RHA	<p>Variable principal: Dies d'estimulació, concentració d'estradiol el dia d'administració hCG i oòcits madurs recuperats</p> <p>Variable secundària: Taxa d'embaràs clínic per oòcit recuperat: OR=1,1 (95IC%: 0,85-1,42)</p>	<p>No hi ha evidència suficient per fer conclusions</p>

FIV: fecundació in vitro; FSHr: hormona fol·liculoestimulant recombinant; GnRH: hormona alliberadora de gonadotrofina; hCG: hormona coriònica gonadotrópica; IC: interval de confiança; ICSI: injecció intracitoplasmàtica; LHR: hormona luteïnizant recombinant; OR: odds ratio; RR: risc relatiu; SHEO: síndrome d'hiperestimulació ovàrica

Mochtar et al. 2007³⁵ i Kolibianakis et al. 2007¹⁷ van incloure 14 i 7 ACA amb 2.612 dones i 701 dones amb subfertilitat sotmeses a tècniques de FIV, respectivament. Les dues RSEC amb metanàlisis tenien com a variable principal la taxa de naixements vius i no van observar diferències estadísticament significatives^{17,35}. No obstant això, els resultats de Kolibianakis et al. 2007 s'han d'interpretar amb cautela ja que no van incloure mostra suficient per excloure diferències clínicament significatives¹⁷. D'altra banda, Mochtar et al. 2007 va concloure que tot i que la taxa d'embaràs no va ser significativament diferent entre els grups de tractament, sembla que hi ha un efecte beneficiós del tractament combinat amb LHr en subgrup de dones hiporespondedores, però l'evidència és limitada³⁵.

Barruffi et al. 2007³³ va observar un augment del nombre d'oòcits madurs recuperats però no en embaràs clínic en dones normogonadotrópiques tractades amb antagonistes de GnRH i FSHr combinat amb LHr. D'altra banda, Oliveira et al. 2007³⁴ no va observar diferències estadísticament significatives en el nombre d'oòcits madurs recuperats després d'administrar agonistes GnRH però va observar menors dies d'estimulació i menor quantitat d'FSHr administrat en la pauta combinada amb LHr. Ambdues revisions van incloure pocs assaigs clínics (4-5 ACA). Cap de les dues metanàlisis va trobar diferències entre grups en la taxa d'embaràs clínic per oòcit recuperat.

Únicament Mochtar et al. 2007 va avaluar la taxa de l'SHEO i no va trobar diferències entre els dos tractaments³⁵.

2.5. EFICÀCIA I SEGURETAT D'FSHR + HMG COMPARAT AMB FSHR

No s'han trobat revisions sistemàtiques o metanàlisis que comparin l'eficàcia d'aquests protocols.

II. Prova pilot

Durant el període d'estudi de la prova pilot (juliol 2009 fins juny 2010) es van realitzar 7.242 cicles (33.578 prescripcions) en un total de 5.031 assegurades (20,8% menors de 35 anys; 24,8% entre 35 i 37 anys; 34,5% entre 38 i 41 anys d'edat i un 19,7% majors de 41 anys). Els tractaments van ser prescrits pels 31 centres sanitaris inclosos a la prova pilot i corresponen a 12 principis actius, agrupats en 4 subgrups farmacològics per al tractament de l'EOC.

Els resultats de l'anàlisi descriptiva es presenten classificats en dos grups: 1) els que fan referència a la fase de supressió hipofisària amb anàlegs de GnRH i 2) els que fan referència a la fase d'estimulació amb gonadotropines.

1. Fase de supressió hipofisària amb anàlegs de GNRH

El fàrmac més prescrit durant la fase de supressió hipofisària en tots els grups d'edat va ser l'agonista leuprorelina, que es va prescriure entre el 36 i el 40,8% de tots els tractaments prescrits en aquesta fase (Taula 7). Els altres agonistes (triptorelina i nafarelina), amb un menor percentatge de prescripció, van mostrar una relació inversa d'aquesta amb l'edat: a major edat menor percentatge de prescripció (Taula 7).

L'antagonista de la GnRH, cetorelix, es troba en segon lloc en la prescripció de fàrmacs. Es va prescriure més a mesura que l'edat de la dona incrementava i en assegurades de més de 41 anys va representar el 34% (Taula 7). Pel que fa a les combinacions d'agonistes amb antagonistes, aquestes són poc freqüents.

Taula 7. Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per grups d'edat

p.a./ edat	<35 anys (n=1949)	35-37 anys (n=1584)	38-41 anys (n=1776)	>41 anys (n=605)
Leuprorelina	37,3	38,1	40,8	36,0
Nafarelina	16,5	13,0	8,3	2,3
Triptorelina	12,8	11,9	10,0	7,4
Ganirelix	12,1	13,3	14,5	15,7
Cetorelix	17,5	19,6	22,5	34,0
Ant + Ago	3,1	3,5	3,5	4,0
Ago + Ago	0,6	-	0,5	0,5
Ant + Ant	0,2	0,1	-	0,2
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

ago: agonistes; ant: antagonistes; p.a: principi actiu

En edats inferiors a 37 anys el percentatge de prescripció de leuprorelina per cicles es va situar entre el 30,9% i el 38,7% dels fàrmacs prescrits. Entre els 38 i 41 anys d'edat, es troben més diferències en el percentatge de prescripció de la leuprorelina. En el primer cicle aquest fàrmac va representar el 43,4% de la prescripció i va disminuir fins al 29,1% durant el tercer cicle, essent el cetorelix el fàrmac més prescrit (33,7%). Aquest patró de prescripció es manté en assegurades de més de 41 anys d'edat, tot i que el percentatge de prescripció del cetorelix va incrementar fins el 41,3% (Taula 8).

Taula 8. Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per cicles segons els grups d'edat

p.a./edat	<35 anys			35-37 anys			38-41 anys			>41 anys		
	Cicle 1 (n=1436)	Cicle 2 (n=390)	Cicle 3 (n=123)	Cicle 1 (n=1048)	Cicle 2 (n=379)	Cicle 3 (n=157)	Cicle 1 (n=1156)	Cicle 2 (n=445)	Cicle 3 (n=175)	Cicle 1 (n=401)	Cicle 2 (n=141)	Cicle 3 (n=63)
Triptorelina	13,4	11,3	11,4	12,2	11,9	9,6	10,0	10,1	9,1	7,2	7,1	9,5
Nafarelina	18,4	11,3	11,4	16,1	8,2	3,8	8,4	7,4	9,7	2,2	2,1	3,2
Leuprorelina	37,7	37,9	30,9	38,7	36,4	37,6	43,4	38,4	29,1	36,2	42,6	20,6
Ganirelix	11,3	13,3	17,1	11,3	16,9	17,8	14,5	14,6	13,7	16,7	11,4	19,1
Cetorelix	15,5	22,1	26,0	17,5	22,7	26,8	19,9	24,9	33,7	32,9	33,3	41,3
Ago + ant	2,9	3,6	3,3	3,5	3,4	3,8	3,1	4,5	3,4	3,7	3,6	6,4
Ago + ago	0,7	0,3	-	0,7	0,5	-	0,6	-	1,1	0,8	-	-
Ant + ant	0,1	0,3	-	-	-	0,6	-	-	-	0,3	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

ago: agonista; ant: antagonista; p.a.: principi actiu

Els diagnòstics més freqüents en els que es van prescriure els agonistes de GnRH són per factor masculí i endometriosis. Quan al factor masculí la leuprorelina va ser el fàrmac més prescrit en tots grups d'edat i en segon lloc es troba el cetorelix amb patró relacionat amb l'edat (a major edat major prescripció). En el factor tubàric i origen desconegut es va observar major prescripció de la leuprorelina en assegurades menors 35 anys fins els 41

anys d'edat i un augment de la prescripció del cetorelix en assegurades majors de 41 anys (Taula 9).

En els diagnòstics immunològics, malalties congènites lligades al sexe i amb fill amb antecedent amb cromosomopaties va observar gran variabilitat de prescripció perquè, entre altres factors, el nombre de sol·licituds va ser molt reduït (Taula 9).

Taula 9. Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per diagnòstic segons els grups d'edat

p.a. /edat (anys)	Factor masculí				Factor tubàric				Endometriosis				Origen desconegut			
	<35 (n=864)	35-37 (n=602)	38-41 (n=522)	>41 (n=136)	<35 (n=198)	35-37 (n=183)	38-41 (n=169)	>41 (n=67)	<35 (n=128)	35-37 (n=93)	38-41 (n=93)	>41 (n=12)	<35 (n=739)	35-37 (n=689)	38-41 (n=977)	>41 (n=382)
Triptorelina	13,9	14,5	11,5	13,2	16,7	11,5	4,1	4,5	14,1	7,5	8,6	8,3	10,3	9,8	10,4	5,8
Nafarelina	18,9	13,3	10,7	2,2	15,7	12,6	6,5	3,0	14,1	10,8	7,5	-	14,5	13,2	7,5	2,4
Leuprorelina	39,4	42,4	46,0	46,3	38,4	38,3	42,6	29,9	44,5	45,2	47,3	58,3	33,3	33,0	36,4	32,7%
Ganirelix	7,8	8,1	9,6	12,5	9,1	8,7	11,2	10,5	7,0	17,2	5,4	8,3	18,9	18,6	18,6	18,1
Cetrorelix	16,9	18,1	18,4	23,5	18,2	27,3	29,6	47,8	16,4	15,1	30,1	16,7	18,3	19,9	23,0	36,1
Ag + ant	2,7	3,0	3,3	1,5	1,5	1,6	5,9	4,5	2,3	2,2	-	8,3	3,9	4,8	3,5	4,5
Ag + ag	0,6	0,7	0,6	0,7	0,5	-	-	-	0,8	2,2	1,1	-	0,5	0,4	0,5	0,5
Ant + ant	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	0,3	0,1	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

p.a./edat (anys)	Immunològica				Malalties congènites lligades al sexe				Antecedent de fill amb cromosomopaties			
	<35 (n=7)	35-37 (n=7)	38-41 (n=10)	>41 (n=3)	<35 (n=7)	35-37 (n=8)	38-41 (n=1)	>41 (n=1)	<35 (n=6)	35-37 (n=3)	38-41 (n=4)	>41 (n=4)
Triptorelina	14,3	14,3	-	-	14,3	55,6	-	100,0	16,7	-	-	-
Nafarelina	14,3	14,3	-	-	14,3	-	-	-	16,7	33,3	-	-
Leuprorelina	42,9	57,1	100,0	33,3	28,6	44,4	-	-	50,0	33,3	50,0	50,0
Ganirelix	-	-	-	33,3	14,3	-	-	-	-	33,3	25,0	-
Cetrorelix	-	14,3	-	-	28,6	-	100,0	-	16,7	-	-	25,0
Ag + ant	28,6	-	-	33,3	-	-	-	-	-	-	25,0	-
Ag + ag	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ant + ant	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

ago: agonista; ant: antagonista; p.a.: principi actiu

Pel que fa al patró de prescripció de tractaments per centres, en les assegurades menors de 35 anys, es va observar major diversitat entre els centres que en els altres grups d'edat. La triptorelina va representar el 63% de la prescripció en el centre E, mentre que al centre B la leuprorelina va ser el fàrmac més freqüentment prescrit i va representar el 66,1% de la prescripció. També es van observar diferències entre centres en assegurades amb més de 41 anys d'edat. En aquest cas la leuprorelina va ser el fàrmac més prescrit en tres centres i el cetrotrelix i ganirelix van ser els més prescrits en els altres tres centres (Taula 10).

En les assegurades de 35-37 i de 38-41 anys d'edat, la majoria dels centres va prescriure amb més freqüència la leuprorelina (Taula 10).

Taula 10. Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per centre segons els grups d'edat

Edat	<35 Anys						35-37 Anys					
	Centres/ p.a.	A (n=405)	B (n=218)	C (n=121)	D (n=117)	E (n=116)	F (n=15)	A (n=260)	B (n=199)	C (n=135)	D (n=141)	E (n=81)
Triptorelina	12,12,1	7,3	-	9,4	62,9	-	12,3	7,5	-	7,1	54,3	10,0
Nafarelina	38,8	-	-	10,3	-	-	32,3	-	-	12,1	-	-
Leuprorelina	29,6	66,1	24,8	35,9	29,3	93,3	42,7	54,8	16,3	42,6	40,7	80,0
Ganirelix	-	6,0	52,9	3,4	-	-	0,4	9,1	52,6	1,4	-	-
Cetrotrelix	14,1	19,7	22,3	39,3	6,9	6,7	10,4	24,6	31,1	34,0	3,7	10,0
Ago+ ago	1,0	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-
Ant+Ago	4,2	0,9	-	1,7	0,9	-	1,2	4,0	-	2,8	1,2	-
Ant+ant	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Edat	38-41 Anys						>41 Anys					
	Centres/ p.a.	A (n=330)	B (n=270)	C (n=138)	D (n=150)	E (n=108)	F (n=12)	A (n=122)	B (n=94)	C (n=42)	D (n=58)	E (n=36)
Triptorelina	11,8	5,6	-	1,3	36,1	-	9,8	8,5	-	-	22,2	-
Nafarelina	17,9	-	-	10,7	-	-	4,9	-	-	-	-	-
Leuprorelina	51,5	53,0	15,9	45,3	63,0	58,3	57,4	35,1	4,8	22,4	75,0	100,0
Ganirelix	1,2	10,4	61,6	-	-	-	0,8	16,0	54,8	1,7	-	-
Cetrotrelix	14,6	30,4	21,7	42,7	0,9	41,7	23,8	40,4	33,3	75,9	-	-
Ago+ ago	1,2	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-
Ant+Ago	1,8	0,7	0,7	-	-	-	2,5	-	4,8	-	2,8	-
Ant+ant	-	-	-	-	-	-	-	-	2,4	-	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

ago: agonista; ant: antagonista; p.a.: principi actiu

La informació sobre la finalització de l'embaràs inclòs en la prova pilot es presenta a la Taula 11. La causa clínica informada més freqüent de finalització de cicle va ser "cicle complet acabat sense embaràs" (56,77%) seguit per "cicle complet amb embaràs" (24,89%) i "cicle finalitzat per baixa resposta" (12,39%).

El grup d'edat d'assegurades menors de 35 va finalitzar el cicle amb posterior embaràs amb més freqüència que els altres grups d'edat amb tots els fàrmacs analitzats (Taula 11). D'altra banda, les assegurades entre 38-41 anys tractades amb antagonistes (cetrotrelix i ganirelix) i

amb l'agonista leuprorelina i triptorelina van presentar més finalització de cicle per baixa resposta al tractament que els altres grups d'edat.

Taula 11. Percentatge de la prescripció d'anàlegs de GnRH per motiu de finalització per grups d'edat

	Cetrorelix	Ganirelix	Leuprorelina	Nafarelina	Triptorelina	Varis
Baixa resposta (Nombre de sol·licituds)	135	49	196	46	45	16
<35 ANYS	18,5	14,3	20,9	28,3	31,1	6,3
35-37 ANYS	20,7	30,6	21,4	41,3	28,9	31,3
38-41 ANYS	32,6	38,8	43,4	21,7	33,3	37,5
>41 ANYS	28,2	16,3	14,3	8,7	6,7	25,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Embaràs i avortament posterior (Nombre de sol·licituds)	40	31	80	29	30	24
<35 ANYS	22,5	25,8	21,3	44,8	30,0	33,3
35-37 ANYS	37,5	29,0	31,3	20,7	23,3	37,5
38-41 ANYS	32,5	45,2	33,8	34,5	43,3	25,0
>41 ANYS	7,5	0,0	13,8	0,0	3,3	4,2
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Cicle complet acabat/embaràs (Nombre de sol·licituds)	142	135	355	169	131	46
<35 ANYS	43,0	38,5	45,6	55,6	45,8	41,3
35-37 ANYS	28,2	33,3	27,0	27,8	29,8	39,1
38-41 ANYS	23,2	22,2	24,2	16,6	20,6	19,6
>41 ANYS	5,6	5,9	3,1	0,0	3,8	0,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Cicle complet acabat/ no embaràs (Nombre de sol·licituds)	456	319	832	222	311	91
<35 ANYS	27,4	31,4	30,1	43,7	37,0	27,5
35-37 ANYS	23,7	22,6	28,1	32,4	28,6	26,4
38-41 ANYS	34,7	32,9	32,7	22,1	27,3	29,7
>41 ANYS	14,3	13,2	9,1	1,8	7,1	16,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

2.Fase d'estimulació amb gonadotropines

El fàrmac més prescrit durant la fase d'estimulació en assegurades <35 anys va ser la fol·litropina alfa (30,8%), mentre que a la resta de grups d'edat va ser la pauta combinada de fol·litropina alfa amb hMG (35,29%-40,87%) (Taula 12).

La prescripció de la fol·litropina alfa i la fol·litropina beta en monoteràpia va disminuir amb l'edat però les seves combinacions amb hMG van augmentar amb l'edat. També va augmentar amb l'edat de la dona l'ús de la gonadotropina hMG en monoteràpia (Taula 12).

La resta de gonadotropines, com les urofol·litropines i les seves combinacions, es van prescriure de manera més reduïda que la resta (Taula 12).

Taula 12. Percentatge de la prescripció de tractament de gonadotropines per grups d'edat

p.a./ edat	<35 anys (n=1952)	35-37 anys (n=1584)	38-41 anys (n=1791)	>41 anys (n=612)
Fol·litropina alfa	30,8	24,8	18,4	14,2
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta	-	0,1	0,2	0,2
Fol·litropina alfa+hMG	26,2	35,5	40,9	35,3
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta+hMG	0,1	0,1	0,1	-
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa	2,5	2,5	3,1	4,3
hMG	3,7	6,3	8,4	14,7
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa+hMG	-	-	-	0,3
Fol·litropina beta	17,5	11,6	8,3	4,9
Fol·litropina beta+hMG	15,1	15,3	15,4	18,1
Lutropina alfa+Fol·litropina beta+hMG	-	0,1	-	-
Lutropina alfa+Fol·litropina beta	0,6	0,6	0,9	0,2
Urofol·litropina	0,4	0,3	0,1	0,7
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa	-	0,1	0,1	-
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa+hMG	-	0,1	0,1	0,2
Urofol·litropina+hMG	2,5	2,3	3,6	7,0
Urofol·litropina+Fol·litropina beta	0,4	0,1	0,3	-
Urofol·litropina+Fol·litropina beta+hMG	0,1	0,1	0,1	-
Urofol·litropina+Lutropina alfa	0,2	0,3	0,2	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

hMG: gonadotropina menopàusica humana; p.a.: principi actiu

En els resultats per edat i cicle, la combinació de fol·litropina alfa amb hMG va ser el tractament més freqüentment sol·licitat en aquesta fase per assegurades de >35 anys d'edat (29,23%-44,34%) (Taula 13). La fol·litropina alfa en monoteràpia va ser la pauta més freqüentment sol·licitada en assegurades menors de 35 anys (durant el 1er cicle) i durant el 2on i 3er cicle la combinació de fol·litropina alfa amb hMG va ser el tractament més freqüentment sol·licitat (Taula 13).

La resta de gonadotropines, com les urofol·litropines i les seves combinacions, es van prescriure de manera molt més reduïda que la resta (Taula 13).

Taula 13. Percentatge de la prescripció de gonadotropines per cicles segons els grups d'edat

Edat	<35 anys			35-37 anys			38-41 anys			>41 anys		
	Cicle 1 (n=1142)	Cicle 2 (n=389)	Cicle 3 (n=121)	Cicle 1 (n=1048)	Cicle 2 (n=380)	Cicle 3 (n=156)	Cicle 1 (n=1163)	Cicle 2 (n=451)	Cicle 3 (n=177)	Cicle 1 (n=401)	Cicle 2 (n=146)	Cicle 3 (n=65)
Fol·litropina alfa	33,8	23,7	18,2	27,6	20,5	16,0	21,8	11,8	13,0	15,2	12,3	12,3
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta	-	-	-	0,1	-	-	0,2	0,2	-	-	0,7	-
Fol·litropina alfa+hMG	24,1	30,8	36,4	35,5	35,0	37,2	39,0	44,3	44,1	36,2	35,6	29,2
Fol·litropina alfa+hmg+Fol·litropina beta	-	-	0,8	0,1	0,3	-	0,2	-	-	-	-	-
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa	2,3	2,6	5,0	2,4	3,2	1,3	2,8	4,0	2,8	3,0	6,8	6,2
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa+hMG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-
Fol·litropina beta	19,2	13,9	9,1	10,4	11,6	19,2	8,3	8,4	7,9	5,0	5,5	3,1
hMG	2,6	5,4	10,7	4,4	9,2	12,2	5,7	14,0	12,4	15,0	13,7	15,4
Fol·litropina beta+hMG	14,4	17,2	17,4	14,7	17,9	12,8	16,3	12,4	16,4	16,7	18,5	26,2
Lutropina alfa+Fol·litropina beta+hMG	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-
Fol·litropina beta+Lutropina alfa	0,8	0,3	-	1,0	-	-	1,0	0,7	0,6	-	0,7	-
Urofol·litropina	0,3	0,8	-	0,4	-	-	0,1	0,2	-	0,5	1,4	-
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa	-	-	-	0,2	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa+hMG	-	-	-	-	0,3	-	0,1	-	-	0,3	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina beta	0,4	0,3	-	0,2	-	-	0,2	0,4	0,6	-	-	-
Urofol·litropina+hmg	1,7	5,1	2,5	2,7	1,6	1,3	4,0	3,1	2,3	7,7	4,8	7,7
Urofol·litropina+Fol·litropina beta+hMG	0,1	-	-	0,2	-	-	0,1	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Lutropina alfa	0,3	-	-	0,3	0,3	-	0,2	0,2	-	-	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

hMG: gonadotropina menopàusica humana; p.a.: principi actiu

En els diagnòstics per factor masculí i origen desconegut es van prescriure més freqüentment la fol·litropina alfa en assegurades menors de 35 anys (31,13% i 33,92%, respectivament) i en assegurades igual o majors de 35 anys es va observar una major prescripció de la combinació de fol·litropina alfa amb hMG. En el diagnòstic de factor tubàric la combinació de fol·litropina alfa amb hMG es va prescriure més freqüentment a tots els grups d'edat. D'altra banda, al diagnòstic d'endometriosis es va prescriure més freqüentment la combinació fol·litropina alfa amb hMG en tots els grups d'edat excepte les assegurades majors de 41 anys que van rebre més freqüentment fol·litropina alfa en monoteràpia (26,7%) (taules 14-15).

En els diagnòstics immunològic, malalties congènites lligades al sexe i amb fill amb antecedent amb cromosomopaties es va observar gran variabilitat de prescripció entre diagnòstic i edat (Taula 16).

La resta de gonadotropines, com les urofol·litropines i les seves combinacions, es van prescriure de manera molt més reduïda que la resta (Taula 14-16).

Taula 14. Percentatge de la prescripció de gonadotropines per diagnòstic per factor masculí i factor tubàric segons els grups d'edat

p.a./ edat (anys)	Factor masculí				Factor tubàric			
	<35 (n=864)	35-37 (n=600)	38-41 (n=430)	>41 (n=135)	<35 (n=197)	35-37 (n=184)	38-41 (n=145)	>41 (n=68)
Fol·litropina alfa	31,1	27,2	15,3	19,3	23,9	20,7	18,6	14,7
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta	-	0,2	-	0,7	-	-	-	-
Fol·litropina alfa+hMG	26,4	32,5	41,2	31,9	25,4	36,4	42,8	41,2
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta+hMG	0,1	0,2	0,2	-	-	-	-	-
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa	2,7	2,3	3,5	4,4	1,0	1,1	4,1	2,9
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa+Hmg	-	-	-	0,7	-	-	-	-
Fol·litropina beta	19,8	12,3	10,2	8,1	17,8	16,9	7,6	4,4
hMG	3,0	5,2	5,4	9,6	4,1	4,3	5,5	13,2
Fol·litropina beta+hMG	13,3	15,7	18,1	17,8	18,8	15,8	17,2	13,2
Fol·litropina beta+Lutropina alfa+Hmg	-	-	-	-	-	0,5	-	13,2
Fol·litropina beta+Lutropina alfa	0,8	0,8	1,4	0,7	0,5	-	-	-
Urofol·litropina	0,1	0,2	-	-	2,0	-	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa	-	0,3	-	-	-	-	0,7	-
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa+Hmg	-	0,2	0,2	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina beta	0,2	-	0,7	-	1,0	-	0,7	-
Urofol·litropina+Hmg	2,3	2,8	3,5	6,7	5,1	2,7	2,8	10,3
Urofol·litropina+Fol·litropina beta+Hmg	-	0,2	-	-	0,5	-	-	-
Urofol·litropina+Lutropina alfa	0,1	-	0,2	-	-	1,6	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

hMG: gonadotropina menopàusica humana; p.a.: principi actiu

Taula 15. Percentatge de la prescripció de gonadotropines per diagnòstic d'endometriosis i origen desconegut segons els grups d'edat

p.a./ edat (anys)	Endometriosis				Origen desconegut			
	<35 (n=128)	35-37 (n=93)	38-41 (n=81)	>41 (n=15)	<35 (n=743)	35-37 (n=688)	38-41 (n=811)	>41 (n=386)
Fol·litropina alfa	21,1	15,1	17,3	26,7	33,9	24,6	19,1	11,9
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta	-	-	-	-	-	-	0,4	-
Fol·litropina alfa+hMG	26,6	39,8	49,4	13,3	26,0	37,4	41,3	36,0
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta+hMG	-	-	-	-	-	0,1	0,1	-
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa	6,3	4,3	4,9	-	2,2	2,8	3,1	4,7
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa+Hmg	-	-	-	-	-	-	-	0,3
Fol·litropina beta	12,5	11,8	-	-	15,9	9,7	7,4	4,1
hMG	7,0	9,7	7,4	-	3,9	7,4	9,9	17,6
Fol·litropina beta+hMG	22,7	15,1	13,6	53,3	14,7	15,0	14,4	17,4
Fol·litropina beta+Lutropina alfa+Hmg	-	-	-	-	-	-	-	-
Fol·litropina beta+Lutropina alfa	0,8	-	1,2	-	0,4	0,6	0,4	-
Urofol·litropina	-	1,1	-	-	0,3	0,3	0,2	1,0
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa+Hmg	-	-	-	-	-	-	-	0,3
Urofol·litropina+Fol·litropina beta	0,8	-	-	-	0,3	0,3	0,1	-
Urofol·litropina+Hmg	0,8	3,2	6,2	6,7	2,3	1,6	3,3	6,7
Urofol·litropina+Fol·litropina beta+Hmg	-	-	-	-	0,1	0,1	-	-
Urofol·litropina+Lutropina alfa	1,6	-	-	-	0,1	0,1	0,2	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

hMG: gonadotropina menopàusica humana; p.a.: principi actiu

Taula 16. Percentatge de la prescripció de gonadotropines per diagnòstic immunològic, malaltia congènita lligada al sexe i amb antecedents de fill amb cromosomopaties segons els grups d'edat

p.a./edat (anys)	Immunològica				Malaltia congènita lligada al sexe				Antecedent de fill amb cromosomopaties			
	<35 (n=7)	35-37 (n=7)	38-41 (n=10)	>41 (n=3)	<35 (n=7)	35-37 (n=9)	38-41 (n=1)	>41 (n=1)	<35 (n=6)	35-37 (n=3)	38-41 (n=4)	>41 (n=4)
Fol·litropina alfa	14,3	-	-	-	28,6	77,8	-	100,0	50,0	33,3	-	-
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fol·litropina alfa+hMG	57,1	42,9	30,0	33,3	28,6	22,2	-	-	16,7	66,7	75,0	75,0
Fol·litropina alfa+Fol·litropina beta+hMG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fol·litropina alfa+Lutropina alfa+Hmg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fol·litropina beta	-	-	-	-	14,3	-	-	-	16,7	-	-	0,0
hMG	-	14,3	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fol·litropina beta+hMG	28,6	28,6	10,0	66,7	28,6	-	100,0	-	16,7	-	-	25,0
Fol·litropina beta+Lutropina alfa+Hmg	-	-	20,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fol·litropina beta+Lutropina alfa	-	14,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol·litropina	-	-	20,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina alfa+Hmg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina beta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Hmg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Fol·litropina beta+Hmg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol·litropina+Lutropina alfa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

hMG: gonadotropina menopàusica humana; p.a.: principi actiu

Pel que fa al patró de prescripció de tractaments per centres sanitaris (Taula 17) es va observar variabilitat de prescripció a tots els grups d'edat. No obstant això, els tractaments més prescrits van ser la fol·litropina alfa o la combinació de fol·litropina alfa amb hMG. En tots els centres es va observar un percentatge de prescripció molt reduït d'urofol·litropines.

Taula 17. Percentatge de la prescripció de gonadotropines per centres segons els grups d'edat

p.a./edat	<35 anys						35-37 anys					
Centre	A (n=405)	B (n=211)	C (n=122)	D (n=120)	E (n=116)	F (n=15)	A (n=261)	B (n=192)	C (n=135)	D (n=143)	E (n=81)	F (n=9)
Urofol-litropina+Lutropina alfa	0,5	-	-	1,7	-	-	-	-	-	2,8	-	-
Urofol-litropina+hmg	2,0	-	-	3,3	-	-	1,5	-	-	1,4	-	-
Urofol-litropina+Fol-litropina beta	0,7	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-
Urofol-litropina	0,5	-	-	1,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Lutropina alfa+Fol-litropina beta	1,7	-	-	-	-	-	3,8	-	-	-	-	-
hmg+Fol-litropina beta	15,6	3,3	20,5	17,5	-	-	17,6	1,6	20,0	22,4	-	-
hMG	0,3	8,5	0,8	1,7	0,9	-	-	17,2	3,0	2,1	1,2	-
Fol-litropina beta	16,5	9,0	21,3	25,8	-	-	6,5	5,2	6,7	19,6	-	-
Fol-litropina alfa+Lutropina alfa	6,7	-	0,8	1,7	5,2	6,7	4,6	-	0,7	5,6	1,2	11,1
Fol-litropina alfa+hMG	39,0	15,2	49,2	14,2	6,0	93,3	54,8	16,1	64,4	26,6	21,0	77,8
Fol-litropina alfa	16,5	64,0	7,4	32,5	87,9	-	10,7	59,9	5,2	19,6	76,5	11,1
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

p.a./edat	38-41 anys						>41 anys					
Centre	A (n=330)	B (n=269)	C (n=135)	D (n=154)	E (n=110)	F (n=12)	A (n=129)	B (n=89)	C (n=41)	D (n=62)	E (n=36)	F (n=1)
Urofol-litropina+Lutropina alfa	0,3	-	-	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol-litropina+hmg	3,0	-	-	4,6	-	-	8,5	-	-	11,3	-	-
Urofol-litropina+Fol-litropina beta	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urofol-litropina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lutropina alfa+Fol-litropina beta	3,6	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-
hmg+Fol-litropina beta	22,1	1,9	22,2	18,2	-	-	27,9	3,4	26,8	30,7	-	-
hMG	1,8	20,5	2,2	4,6	0,9	-	3,9	33,7	2,4	8,1	-	-
Fol-litropina beta	5,2	6,0	2,2	11,7	-	-	7,0	1,1	-	-	-	-
Fol-litropina alfa+Lutropina alfa	6,7	-	1,5	1,3	4,6	41,7	6,2	-	-	4,8	5,6	-
Fol-litropina alfa+hMG	53,0	30,9	69,6	46,1	39,1	58,3	45,0	27,0	68,3	38,7	52,8	100,0
Fol-litropina alfa	3,9	40,9	2,2	12,3	55,5	-	0,8	34,8	2,4	6,5	41,7	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

hMG: gonadotropina menopàusica humana

La informació sobre la finalització de l'embaràs inclòs en la prova pilot es presenta a la Taula 18. La causa més freqüent de finalització de cycle va ser "cycle complet acabat sense embaràs" (56,62%) seguit per "cycle complet amb embaràs" (24,90%) i cycle finalitzat per "baixa resposta" (12,53%).

El grup d'edat d'assegurades menors de 35 anys va finalitzar el cycle amb posterior embaràs amb més freqüència que els altres grups d'edat amb tots els fàrmacs analitzats (excepte la combinació fol-litropina alfa amb fol-litropina beta i la combinació fol-litropina alfa amb fol-litropina beta i hMG) (Taula 18).

Taula 18. Percentatge de la prescripció de gonadotropines per motiu de finalització per grups d'edat

% de finalització	Fol· α	Fol·α+ Fol· β	Fol·α +hMG	Fol·α + hMG+ Fol· β	Fol·α +Lutropinaα	Fol·α+ Lutropinaα+ hMG	Fol· β hMG	Fol·β + hMG	Lutropinaα +Fol· β	Urofol·	Urofol· +Fol· α	Urofol· + Fol· α + hMG	Urofol· + Fol· β	Urofol· + hMG	Urofol· +hMG +Fol·litropina β	Urofol· + Lutropina α	
Baixa resposta (Nre. de sol·licituds)	83	0	177	0	13	1	51	49	97	4	0	0	0	1	13	1	1
<35 ANYS	30,1	-	15,3	-	38,5	-	35,3	12,2	22,7	-	-	-	-	-	7,7	-	-
35-37 ANYS	32,5	-	21,5	-	23,1	-	37,3	14,3	25,8	50,0	-	-	-	-	23,1	-	-
38-41 ANYS	27,7	-	44,6	-	15,4	-	15,7	49,0	32,0	50,0	-	-	-	100,0	30,8	100,0	100,0
>41 ANYS	9,6	-	18,6	-	23,1	100,0	11,8	24,5	19,6	-	-	-	-	-	38,5	-	-
Total	100,0	-	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	100,0	100,0	100,0	100,0
Embaràs i avortament posterior (Nre. sol·licituds)	35	0	88	0	4	0	32	20	49	2	0	0	0	0	3	0	0
<35 ANYS	22,9	-	22,7	-	50,0	-	43,8	15,0	30,6	-	-	-	-	-	66,7	-	-
35-37 ANYS	25,7	-	38,6	-	25,0	-	31,3	15,0	24,5	50,0	-	-	-	-	33,3	-	-
38-41 ANYS	48,6	-	31,8	-	-	-	21,9	65,0	32,7	50,0	-	-	-	-	-	-	-
>41 ANYS	2,9	-	6,8	-	25,0	-	3,1	5,0	12,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	100,0	-	100,0	-	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0	-	-
Cicle complet acabat/embaràs (Nre. de sol·licituds)	208	2	344	1	22	0	147	53	152	7	4	0	0	4	32	0	0
<35 ANYS	53,9	-	38,1	-	45,5	-	57,1	35,9	47,4	42,9	50,0	-	-	75,0	43,8	-	-
35-37 ANYS	32,7	50,0	29,9	-	31,8	-	25,9	28,3	27,0	28,6	-	-	-	-	34,4	-	-
38-41 ANYS	12,5	-	28,5	100,0	18,2	-	16,3	22,6	22,4	28,6	25,0	-	-	25,0	18,8	-	-
>41 ANYS	1,0	50,0	3,5	-	4,6	-	0,7	13,2	3,3	-	25,0	-	-	-	3,1	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	100,0	100,0	-	-
Cicle complet acabat/ no embaràs (Nre. de sol·licituds)	583	1	743	2	66	0	273	137	323	13	4	1	2	8	56	2	5
<35 ANYS	43,1	-	23,2	50,0	25,8	-	47,3	16,8	29,1	15,4	25,0	-	-	50,0	30,4	50,0	-
35-37 ANYS	26,8	-	28,5	50,0	21,2	-	26,0	21,9	29,1	23,1	25,0	-	-	25,0	17,9	50,0	80,0
38-41 ANYS	23,2	100,0	37,4	-	42,4	-	22,3	33,6	30,3	61,5	-	100,0	50,0	25,0	33,9	-	20,0
>41 ANYS	7,0	-	10,9	-	10,6	-	4,4	27,7	11,5	-	50,0	-	50,0	-	17,9	-	-
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

FSHrα: fol·litropina alfa; FSHrβ: fol·litropina beta; LHα: lutropina alfa; Urofol·I: urofol·lutropina; hMG: gonadotropina menopàusica humana

DISCUSSIÓ

Actualment s'utilitzen diferents tractaments farmacològics per a l'EOC en cicles de FIV que inclouen anàlegs (agonistes i antagonistes) de l'hormona gonadotropínica (GnRH), gonadotropines i progesterones.

Els agonistes de la GnRH han estat els medicaments més utilitzats des de la seva autorització, per la supressió hipofisària en cicles de FIV. Posteriorment, es van introduir en els programes de concepció assistida els antagonistes de la GnRH, com una alternativa als agonistes per prevenir la cancel·lació de cicles, secundària a l'augment prematur de l'LH.

En els darrers anys també s'han produït nous avanços en els fàrmacs utilitzats per a l'EOC i han aparegut en el mercat noves gonadotropines urinàries humanes altament purificades i gonadotropines recombinants, incrementant així l'arsenal terapèutic disponible per a la fase d'estimulació en cicles de FIV.

Segons les RSEC amb metanàlisis recentment publicades sembla que existeix evidència científica suficient per concloure que tant els agonistes com els antagonistes són igual d'eficaços quant a la taxa de naixements vius per a la fase de supressió hipofisària del tractament d'EOC en dones amb subfertilitat sotmeses a FIV^{16,22}. En el grup de dones hiporespondedores o hiperrespondedores (dones amb ovari poliquístic) no es varen trobar estudis de síntesis que valoressin la variable de naixements vius. Quant a la variable taxa d'embaràs clínic i/o en curs no es varen observar diferències estadísticament significatives^{19-21,36} entre tractaments. No obstant això, l'evidència científica recollida per aquest grup de dones és limitada¹⁹⁻²¹. Tanmateix, són aquests grups de dones les que presenten menors taxes d'èxit i més complicacions durant el tractament d'EOC.

Pel que fa la fase d'estimulació ovàrica s'han identificat diverses metanàlisis que comparen les diferents pautes amb gonadotropines urinàries o recombinants. En dones normogonadotròpiques no es van trobar diferències significatives entre les gonadotropines urinàries i les recombinants quant a la taxa de naixements vius/embaràs en curs²³. D'altra banda, s'observa que el tractament amb hMG urinari tendeix a millorar la taxa de naixements vius/embaràs en curs comparat amb FSHr²⁷. No obstant això, no es van observar diferències en la mateixa variable quan es van incloure només estudis amb hMG-hp, que són els fàrmacs que s'utilitzen actualment^{25,26}. Tampoc es va trobar evidència científica suficient per avaluar el millor tractament amb gonadotropines en dones "hiperrespondedores" (incloent amb ovari poliquístic) o "hiporespondedores".

En aquesta revisió no s'han identificat estudis de síntesis com RSEC o metanàlisis que hagin avaluat l'eficàcia del tractament combinat FSHr amb hMG respecte a l'FSHr. Endemés, les pautes combinades d'FSHr amb LHR en dones amb subfertilitat, no milloren la taxa de nascuts vius^{17,35} en relació amb el tractament amb FSHr (no combinat). Cal destacar, però, que les metanàlisis identificades inclouen un nombre reduït d'estudis i, per tant, l'evidència és limitada^{17,35-34}.

Quant a la seguretat, les metanàlisis incloses van mostrar una menor incidència de l'SHEO en dones amb subfertilitat^{16,17} i en dones amb ovari poliquístic²¹ tractades amb antagonistes. Cap de les RSEC amb metanàlisis van avaluar la taxa de l'SHEO en dones hiporesponedores tractades amb anàlegs de GnRH. No es van trobar diferències significatives en la taxa de l'SHEO entre les gonadotropines urinàries i recombinants. Sembla que la seguretat és similar entre els diferents tractaments amb gonadotropines urinàries i recombinants; d'altra banda les gonadotropines recombinants són preparats de gran puresa i lliures de contaminant proteínic.

De totes les revisions incloses, la meitat van avaluar l'eficàcia amb la variable taxa de nascuts vius, considerada una variable final clínicament rellevant, tant pel clínic com per la pacient^{16,17,19,22,23,25-28,35}. No obstant això, la majoria dels assaigs clínics inclosos en les metanàlisis van avaluar la taxa d'embaràs clínic i/o en curs o el nombre d'òocits recuperats, que no es consideren variables finals tot i que recentment Sunkara et al. 2011 ha constatat la relació no lineal entre la variable subrogada (nombre d'òocits recuperats) i la taxa de nascuts vius³⁷. Tanmateix, existeixen diferents definicions de taxa d'embaràs en curs, en funció del nombre de setmanes amb fetus vius (7, 10 o 20 setmanes), aspecte que s'ha de tenir en compte a l'hora d'interpretar els resultats.

Malgrat la bona qualitat de la majoria de les revisions i metanàlisis incloses, cal destacar que varen incloure poblacions d'estudi heterogènies o tractaments (amb dosis, pureses o protocols) diferents augmentant el biaix dels resultats obtinguts.

Es va realitzar una revisió de la literatura exhaustiva però limitada als documents de síntesis i potser en determinades situacions hagués calgut revisar estudis de dades primàries però ateses les limitacions de temps en l'elaboració de l'informe no va ser factible.

Segons les dades de prescripció de la prova pilot, durant la fase de supressió hipofisària, el fàrmac més prescrit a totes les edats va ser l'agonista leuprorelina. L'antagonista cetrorelix va ser el segon fàrmac més sol·licitat i la seva prescripció incrementa amb l'edat de les assegurades i amb els cicles de tractament. El fet que l'agonista leuprorelina sigui el fàrmac més prescrit pot ser perquè és l'únic anàleg que es pot utilitzar infradosificant-lo amb dones hiporesponedores.

D'altra banda, els 6 centres sanitaris inclosos a l'anàlisi varen presentar variabilitat quant als perfils de prescripció dels anàlegs de GnRH. A la pràctica clínica es prescriuen tant els agonistes com els antagonistes, amb tendència a major prescripció d'agonistes. Aquesta tendència pot ser deguda als avantatges organitzatius que suposa utilitzar el protocol llarg dels agonistes a l'hora de gestionar l'activitat d'una unitat de reproducció, i també perquè han estat utilitzats durant més temps per part dels professionals (en comparació amb els antagonistes).

A l'hora d'analitzar les prescripcions d'anàlegs de GnRH prescrites durant la prova pilot cal remarcar la utilització de les associacions: Ant+Ago, Ago+Ago, Ant+Ant, ja que a priori i només de manera excepcional, es poden utilitzar combinats d'anàlegs.

Durant la fase d'estimulació, el fàrmac més prescrit en assegurades menors de 35 anys va ser la fol·litropina alfa, i a la resta de grups d'edat va ser la pauta combinada de fol·litropina alfa amb hMG. El fet d'utilitzar la combinació d'FSH i hMG en assegurades de més edat és a causa de la hipòtesi que l'LH té un efecte potenciador de l'acció de l'FSH en aquest grup de dones. No obstant això, es considera un tema controvertit i no hi han dades concloents a la literatura.

Als diferents centres d'RHA es van observar diferències en la prescripció de les gonadotropines en els diferents grups d'edat. No obstant això, les pautes més administrades a tots els centres van ser fol·litropina alfa o la combinació de fol·litropina alfa amb hMG. Tal com s'ha comentat anteriorment no s'ha trobat cap document de síntesi que hagi avaluat l'eficàcia del tractament combinat comparat amb la fol·litropina alfa. Tanmateix, l'evidència disponible quant a les pautes combinades de FSHr amb LHr no va mostrar cap benefici.

El paràmetre de "motiu de finalització de cicle" ens permet valorar quin tractament en funció de l'edat ha obtingut una major taxa d'embaràs en curs, baixa resposta o altres motius de finalització. Les dades obtingudes del motiu de finalització corresponen a un 78,5% de sol·licituds informades. La causa més freqüent de finalització va ser "cicle complet acabat sense embaràs" seguit per "cicle complet amb embaràs" i "cicle finalitzat per baixa resposta". Concretament, s'ha observat una taxa d'embaràs d'un 25% de les sol·licituds de cicles informats convenientment pels centres sanitaris, sent inferior a priori a l'evidència descrita a la literatura, el que pot respondre a criteris de selecció de pacients³⁸. El grup d'edat d'assegurades menors de 35 anys va finalitzar el cicle amb embaràs més freqüentment a tots els tractaments analitzats (excepte la combinació fol·litropina alfa amb beta).

Cal destacar que en aquest informe només s'han tingut en compte les RSEC i metanàlisis i per limitacions de temps no s'ha avaluat l'evidència disponible en ACA (en aquelles qüestions on no s'han trobat documents de síntesis). Tanmateix, els resultats de la prova pilot no permeten comparar directament amb l'evidència científica disponible ja que no hi ha informació sobre la resposta ovàrica de les assegurades tractades (normorespondedores, hiperrespondedores o hiporespondedores).

Les dades de la prova pilot es van treballar en funció de la classificació ATC i, per tant, el grup de l'hMG va incloure tant la urinària com la recombinant, essent una limitació a l'hora de comparar els resultats d'eficàcia i seguretat de les RSEC analitzades (ja que se separen per hMGurinarria i combinació d'FSHr amb LHr).

CONCLUSIÓ

Segons l'evidència científica disponible, els agonistes i antagonistes de GnRH presenten una eficàcia semblant. Però, quant a la seguretat els resultats mostren que els antagonistes tenen una menor taxa d'SHEO. Per tant, es podrien plantejar com a tractament d'elecció per a assegurades amb antecedents o previsió d'hiperresposta ovàrica.

Pel que fa a la fase d'estimulació ovàrica amb gonadotropines, a les metanàlisis identificades no s'han trobat diferències quant a eficàcia i seguretat entre les gonadotropines urinàries i recombinants. Malgrat aquesta evidència, segons les dades de la prova pilot, les gonadotropines urinàries es prescriuen en un percentatge molt baix, exceptuant-ne l'hMG. Tot i així, l'anàlisi es va fer per codi ATC i per tant el grup de hMG inclou les formes urinàries i també la combinació recombinant de FSH i LH. La pauta més prescrita és la gonadotropina recombinant fol·litropina alfa i la combinació de fol·litropina alfa amb hMG. No obstant això, cal destacar que no s'ha trobat cap RSEC o metanàlisi que recolzi aquesta pauta. Endemés, l'evidència disponible quant a les pautes combinades de FSHr amb LHR no va mostrar cap benefici.

Quant a l'evidència disponible sobre el tractament més eficaç i segur per al grup de dones amb baixa o hiperresposta ovàrica és molt limitada.

No ha estat possible contrastar les pautes de prescripció en condicions de pràctica clínica (prova pilot) amb l'evidència científica disponible ja que la prova pilot no inclou informació sobre la resposta ovàrica de les dones tractades (normorespondedores, hiperrespondedores o hiporespondedores). Per tant, caldria valorar la incorporació d'aquestes dades i d'altres que es considerin rellevants en els sistemes d'informació de la prova pilot per valorar l'adequació del tractament. D'altra banda, s'hauria de consensuar les pautes de prescripció entre els centres proveïdors i l'asseguradora pública atesa a la variabilitat observada en els perfils de prescripció de l'EOC entre centres.

Així mateix, caldria actualitzar les GPC i recomanacions sobre els tractaments de l'EOC amb la nova evidència disponible a partir de les RSEC i metanàlisis. En el cas en que els tractaments tenen una eficàcia i seguretat semblants caldria dur a terme una avaluació econòmica per identificar l'alternativa més cost-efectiva. Però en les situacions on l'evidència científica és escassa o contradictòria, com poden ser dones hiperrespondedores o baixes respondedores (grup de dones amb cicles de tractaments més cars i amb menor taxa d'èxit), caldria consensuar els tractaments tenint en compte elements de cost, fins aconseguir l'evidència suficient sobre la seva eficàcia i seguretat.

ANNEX 1. METODOLOGIA

Estratègia de cerca de l'objectiu 1:

Bloc A: Fecundació in vitro

"Fertilization in Vitro"[Mesh] OR "in-vitro fertilisation" OR "in-vitro fertilization".

Bloc B: Hiperestimulació ovàrica

Ovulation Induction[MESH] OR "Ovulation induction" OR "COH" OR ("ovarian"[ti] AND hyperstimulat*[ti]) OR "controlled ovarian hyperstimulation" OR "ovarian stimulation" OR "controlled ovarian stimulation".

Bloc C: Fàrmacs anàlegs de gonadotropines

"Gonadotropin-Releasing Hormone"[MESH] OR "Gonadotropin-Releasing"[ti] OR ((Gonadotropin[ti] OR Gonadotrophin[ti]) AND releas*[ti]) OR (hormone[ti] AND antagonist*[ti]).

Bloc D: Gonadotropines

Gonadotropins[MESH] OR Gonadotropin*[ti] OR Gonadotrophin*[ti].

Bloc E: Aqonistes

Leuprorelin[ti] OR Leuprolide[MESH] OR Procrin[ti] OR Tiptorelin[ti] OR Triptorelin[MESH] OR Decapeptyl[ti] OR Nafarelin[ti] OR Nafarelin[MESH] OR Synarel[ti].

Bloc F: Antagonistes

Cetrorelix[ti] OR Cetrorelix[Supplementary Concept] OR Cetrotide[ti] OR Ganirelix[ti] OR Ganirelix[Supplementary Concept] OR Orgalutran[ti].

Bloc G: FSH, FSH recombinant, FSH urinària, hMG

"Follicle Stimulating Hormone"[MESH] OR "Follicle Stimulating Hormone"*[ti] OR FSH[ti] OR "Follicle Stimulating Hormone, Human" OR "recombinant follicle stimulating hormone" OR "hFSH" OR "follistim OR gonaf-" OR (recombinant[ti] AND FSH[ti]) OR (recombinant[ti] AND gonadotrophin*[ti]) OR "recombinant FSH" OR "rFSH" OR "rFHS" OR "rhFSH" OR Menotropins[MESH] OR Urofollitropin[MESH] OR (urinar*[ti] AND FSH[ti]) OR (urinar*[ti] AND gonadotrophin*[ti]) OR "uFSH" OR "uFHS" OR "Glycoprotein Hormones, alpha Subunit"[MESH] OR (alpha[ti] AND FSH[ti]) OR "Follicle Stimulating Hormone, beta Subunit"[MESH] OR (beta[ti] AND FSH[ti]) OR "follitropin alpha" OR "follitropin beta" OR "follitropin alpha/beta" OR "Human menopausal gonadotrophin" OR "human menopausal gonadotropin" OR "hMG"

L'estratègia de cerca realitzada ha estat la següent:

([Bloc A] OR [Bloc B]) AND ([Bloc C] OR [Bloc D] OR [Bloc E] OR [Bloc F] OR [Bloc G])

*Termes i descriptors exclosos de l'estratègia de cerca:

Hormone Antagonists[MESH]. Descriptor molt genèric.

Hormone Antagonists [Pharmacological Action]. Descriptor molt genèric

Analogen[ti]. No s'obtenen resultats

ANNEX 2

Taula 1. Guies de pràctica clínica i informes d'avaluació de l'EOC en FIV

Guies de pràctica clínica			
Referència	Títol	Disseny	País
NICE 2004	Fertility assessment and treatment for people with fertility problems	GPC	UK
SEF 2007	Estudio y tratamiento de la pareja estéril	Recomanacions	Espanya
RCOG 2009	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update)	GPC	UK
SOGC 2010	Ovulation induction in Polycystic Ovary Syndrome	GPC	Canadà
Documents d'avaluació d'agències d'avaluació de tecnologies sanitàries			
OSTEBA 2006	Human Assisted fertilization techniques	Report	Espanya
NICE 2004	Fertility assessment and treatment for people with fertility problems	GPC/ Report	UK
AHFMR 2004	Ovulation induction drug therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome	RSEC	Canadà
DIHTA 2001	Medical technology assessment of in vitro fertilization using ovarian stimulation with clomiphene citrate versus long down regulation and FSH	RSEC	Dinamarca
CAHTA 2000	Recombinant-FSH as adjuvant in assisted reproduction: some data on the efficacy and efficiency of recombinant-FSH related to FSH of urinary origin	RSEC	Espanya
HCNG 1997	In vitro Fertilization	Report	Holanda
MTU-SFOPH 1997	Sterility treatment through in-vitro fertilisation	Report	Suïssa

Taula 2. Avaluació de RSEC i metanàlisis inclosos a l'informe (segons SIGN)

Autor (any)	Al-Inany et al. 2011	Kolibianakis et al.2006	Ludwig et al. 2001	Pandian et al. 2010	Sunkara et al. 2007	Mancini et al .2011
Validesa interna						
L'estudi aborda una qüestió adequada i orientada amb claredat? Valorar la pregunta en termes de: Pacient, Intervenció, Comparació i Resultats	Es compleix adequadament (GnRHantagonistes envers GnRH agonistes protocol llarg en dones subfertilitat en mètodes FIV/ICSI) Resultat: variable principal taxa de nascuts vius i SHEO	Es compleix adequadament (GnRH antagonistes envers GnRH agonistes en dones amb subfertilitat sotmeses a FIV/ICSI) Resultat: variable principal taxa de nascuts vius	GnRH antagonistes envers GnRH agonistes protocol llarg en dones subfertilitat en mètodes FIV/ICSI Resultat: variable principal taxa de SHEO	Es compleix adequadament. GnRHant vs. GnRHa en dones hiporesponedores en cicles de FIV Resultat: Taxa de nascut viu per dona	Es compleix adequadament. GnRHa (protocol llarg i curt) vs. GnRHant en dones hiporesponedores en cicles FIV/ICSI Resultat: variable principal: nombre d'òocits recuperats i cicles cancel·lats	Es compleix parcialment adequadament. GnRHant vs. GnRHa (protocol llarg) en dones amb ovari poliquístic en cicles de FIV No s'especifica quina és la variable principal d'estudi
S'inclou descripció de la metodologia utilitzada?	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment adequadament (no es comenta l'idioma de selecció)
Cerca de literatura és prou rigorosa?	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment adequadament (no es comenta cerca manual)	Es compleix parcialment adequadament (no s'especifica l'estratègia de cerca detallada)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment adequadament (no s'especifica l'estratègia de cerca)
Es va avaluar i tenir en compte la qualitat dels estudis inclosos?	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	No es compleix (no s'especifica)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment adequadament (s'especifica de manera molt indirecta)
Hi ha prou similituds entre els estudis seleccionats perquè siguin la combinació raonable? (heterogeneïtat i anàlisis de sensibilitat)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment adequadament (es realitzen estudis de sensibilitat)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	
Altres comentaris						
Com valoraríeu l'estudi per minimitzar el biaix? (++, +, -)	++	+	-	++	++	+

Autor (any)	Al-Inany et al. 2011	Kolibianakis et al.2006	Ludwig et al. 2001	Pandian et al. 2010	Sunkara et al. 2007	Mancini et al .2011
Direccions en que el biaix pot afectar els resultats			S'inclouen tant estudis prospectius com retrospectius i també estudis pseudoaleatoritzats			No s'especifica la variable principal de l'estudi
Quin tipus d'estudis s'inclouen en l' RS? Quants estudis i dones/participants?	45 ACA (7.511 dones)	22 ACA (3.176 dones)	8 estudis (retrospectius i prospectius)	10 ACA (70 dones en la metanàlisi de la variable principal)	9 ACA (680 dones)	5 ACA (572 cicles)
Resum de la principal conclusió de l'estudi	La taxa de nascuts vius no va ser significativament diferent entre grups. La incidència de l'SHEO es va reduir un 50% en naixements vius dones tractades amb antagonistes	No hi ha diferències significatives entre els anàlegs de GnRH quant a la probabilitat de naixements vius	No es van observar diferències significatives quant a SHEO greu ni taxa d'embaràs clínic o en curs en ITT	No hi ha evidència suficient per identificar l'ús d'una intervenció concreta per dones hiporesponedores sotmeses a FIV	El nombre d'òocits recuperats va ser menor en el grup tractat amb antagonistes comparat amb el protocol curt amb agonistes de GnRH. D'altra banda, es va observar un augment estadísticament significatiu del nombre d'òocits recuperats en el grup tractat amb antagonistes comparat amb el protocol llarg d'agonistes. No es van observar diferències quant als cicles cancel·lats	Evidència limitada. No van observar diferències quant a la taxa d'embaràs clínic

Autor (any)	Van Wely M et al. (2011)	Al-Inany H et al (2003)	Jee BC et al. 2010	Al-Inany H et al. 2009	Coomarasamy A et al. 2008	Al-Inany H et al. 2008	Van Wely et al. 2003
Validesa interna							
L'estudi aborda una qüestió adequada i orientada amb claredat? Valorar la pregunta en termes de: Pacient, Intervenció, Comparació i Resultats	Es compleix adequadament (Gonadotropines urinàries vs. FSHr en dones normogonadotrópiques per cicles de FIV/ICSI) Variable de resultat: Taxa de nascuts vius/embaràs en curs. Taxa SHEO	Es compleix adequadament (FSHr vs. FSHu (inclosa hMG) per estimulació ovàrica en dones amb subfertilitat en mètodes FIV/ICSI) Resultat: variable principal embaràs clínic	Es compleix adequadament (Gonal-F) vs. hp-hMG (Menopur) en cicles de FIV/ICSI, Variable de resultat: Embaràs en curs/nascuts vius	Es compleix adequadament (Dones que reben FIV/ICSI, comparant hp-hMG vs. FSHr (excloses dones amb PCOS) Variable de resultat: taxa d'embaràs en curs o naixements vius)	Es compleix adequadament. hMG (1:1) vs. FSHr en dones amb subfertilitat (excepte PCOS) tractades amb FIV o ICSI després de protocol llarg amb agonistes GnRH Variable de resultat: naixements vius	Es compleix adequadament (dones tractades amb FIV/ICSI amb estimulació ovàrica amb hMG o FSHr) Variable de resultat: naixements vius	Es compleix adequadament (FSHr vs. hMG en protocols amb agonistes de GnRH en dones normogonadotrópiques en cicles de FIV o ICSI) Variable de resultat: Taxa d'embaràs clínic
S'inclou descripció de la metodologia utilitzada?	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment (no es comenta l'idioma de selecció)	Es compleix parcialment (no es comenta l'idioma de selecció)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment (no es comenta l'idioma de selecció)
Cerca de literatura és prou rigorosa?	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment (no es comenten cerques manuals)	Es compleix parcialment (no es comenten cerques manuals)	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment (no es comenten cerques manuals)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament
Es va avaluar i tenir en compte la qualitat dels estudis inclosos?	Es compleix adequadament	Comenten l'ocultació però no s'especifica si avaluen la qualitat dels estudis	No es compleix (no es comenta a la publicació)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment. Es van avaluar però no queda clar com es va tenir en compte	No es compleix (no es comenta que es tingui en compte la qualitat)
Hi ha prou similituds entre els estudis seleccionats perquè siguin la combinació raonable? (heterogeneïtat i anàlisis de sensibilitat)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament (Breslow-Day test)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament (Breslow-Day test)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament

Autor (any)	Van Wely M et al. (2011)	Al-Inany H et al Jee BC et al. 2010 (2003)	Al-Inany H et al. 2009	Coomarasamy A et Al-Inany H et al. 2008	Al-Inany H et al. 2008	Van Wely et al. 2003	
Avaluació global de l'estudi							
Com valoraríeu l'estudi per minimitzar el biaix? (++, +, -)	++	+	-	++	+	+	-
Direccions en què el biaix pot afectar els resultats		No s'especifica la qualitat dels estudis inclosos					S'inclouen estudis "quasialeatoritzats"
Descripció de l'estudi							
Quin tipus d'estudis s'inclou en l'RS? Quants estudis i dones/participants?	42 ACA (9.606 dones)	20 ACA (anys 1999-2000), 4.610 FIV/ICSI cicles	5 ACA (no s'especifica el nombre de dones o cicles inclosos)	6 ACA (2.371 participants) (fins 2007) excloses dones amb ovari poliquístic	7 ACA (2.159 dones)	12 ACA (3.575 dones)	6 ACA (2.030 dones)
Resum de la principal conclusió de l'estudi	No es van observar diferències estadísticament significatives entre FSHr i FSHu quant a la variable principal d'eficàcia (naixements vius/embaràs en curs) i de seguretat (SHEO)	No hi ha evidència suficient per confirmar la superioritat de FSHr vs. uFSH	No s'han observat diferències en embaràs en curs per cycle començat entre els dos tractaments No es van trobar diferències entre grups en SHEO	No es varen observar diferències significatives en embaràs clínic o naixements vius. En anàlisis de subgrups es va observar un augment embaràs clínic o naixements vius en dones tractades amb hp-HMG amb tècnica FIV i no ICSI	Es va observar un augment significatiu estadísticament en naixements vius en dones tractades amb hMG vs. rFSH. No obstant això, el benefici clínic de la diferència ha de ser jutjat per la mateixa parella	Es va observar un augment significatiu estadísticament en naixements vius en dones tractades amb hMG vs. rFSH	hMG > FSHr en taxa embaràs clínic però cap diferència en nascuts vius o embaràs en curs. No es van trobar diferències significatives entre grups en l' SHEO

Autor (any)	Agrawal R et al. 2000	Van der Wely et al. 2003	Daya S et al. 2007	Mochtar MH et al. 2007	Kolibianakis et al. 2007	Barruffi RL et al 2007	Oliveira JB et al. 2007
Validesa interna							
L'estudi aborda una qüestió adequada i orientada amb claredat? Valorar la pregunta en termes de: Pacient, Intervenció, Comparació i Resultats	Es compleix adequadament (FSH vs. hMG en cicles de FIV en dones tractades prèviament amb agonistes (protocol llarg o curt) o sense tractament previ (no s'especifica la població d'estudi) Variable de resultat: taxa d'embaràs clínic per cicle	Es compleix adequadament (FSHr vs. FSHu en dones amb PCOS resistents a citrat de clomifè) Variable de resultat: Taxa d'embaràs clínic per dona	Retirada per conflicte d'interès (no s'avalua)	Es compleix adequadament. (Dones amb subfertilitat, que van rebre FIV o ICSI, LHr + FSHr vs. FSHr prèviament tractats amb GnRHag o GnRHant). Resultat: variable principal taxa de nascuts vius i taxa d' SHEO	Es compleix adequadament. (Dones amb subfertilitat, que van rebre FIV, LHr + FSHr vs. FSHr prèviament tractats amb anàlegs GnRH)	Es compleix adequadament. Dones normogonadotrópiques que van rebre FIV/ICSI, LHr + FSHr vs. FSHr prèviament tractades amb antagonistes GnRH. Resultats: variables principals són dies d'estimulació, total d'rFSH administrada, concentració d'estradiol el dia d'administració hCG i oòcits madurs obtinguts	Es compleix adequadament. Dones sotmeses a tècniques d'RHA i estimulació amb FSHr en un protocol amb GnRHa, comparació FSHr + LHr vs. FSHr. Resultats: dies d'estimulació, nivells d'estradiol el dia d'administració d'hCG, nombre d'oòcits madurs recuperats
S'inclou descripció de la metodologia utilitzada?	Es compleix parcialment (no s'especifica el nombre de pacients o cicles inclosos a les metanàlisis)	Es compleix adequadament		Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament
Cerca de literatura és prou rigorosa?	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament		Es compleix adequadament	Es compleix adequadament	Es compleix parcialment (no es comenten cerques manuals)	Es compleix parcialment (no es comenten cerques manuals)
Es va avaluar i tenir en compte la qualitat dels estudis inclosos?	Es compleix parcialment adequadament	Es compleix adequadament		Es compleix adequadament	Es compleix parcialment, no queda clar si la qualitat es va tenir en compte per incloure o excloure estudis	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament
Hi ha prou similituds entre els estudis seleccionats perquè siguin la combinació raonable? (heterogeneïtat i anàlisis de sensibilitat)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament		Es compleix adequadament (Breslow-Day test)	Es compleix adequadament	Es compleix adequadament (Breslow-Day test i cochran's Q)	Es compleix adequadament (Breslow-Day test i cochran's Q)
Avaluació global de l'estudi							

Autor (any)	Agrawal R et al. 2000	Van der Wely et al. 2003	Daya S et al. 2007	Mochtar MH et al. 2007	Kolibianakis et al. 2007	Barruffi RL et al 2007	Oliveira JB et al. 2007
Com valoraríeu l'estudi+ per minimitzar el biaix? (+, +, -)		++		++	+	+	+
Direccions en què el biaix pot afectar els resultats							
Descripció de l'estudi							
Quin tipus d'estudis s'inclou en l'RS?	11ACA (no s'especifica el nombre de dones o cicles inclosos)	6 ACA (601 dones)	14 ACA (2.612 dones)	7ACA (701 dones), 5 ACA amb dones sense restricció temporal	7ACA (701 dones), 5 ACA amb dones normogonadotropiques (1990-2006)		4 ACA (1.227 dones) (finalitzats i en curs) (1990-2006)
Quants estudis i dones/participants?							
Resum de la principal conclusió de l'estudi	Igual d'eficaços quan s'utilitzen agonistes GnRH per la supressió hipofisària	No es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa d'embaràs clínic ni amb l'SHEO	No es van trobar diferències significatives entre els protocols de naixements vius en dones tractades amb agonistes. No es pot arribar a cap conclusió en dones tractades amb antagonistes atesa l'escassa informació obtinguda	L'addició de l'LH no suposa un increment de naixements vius tot i que s'ha de tenir en compte que no s'ha arribat a la mostra necessària per trobar diferències significatives	Addició de l'LH va augmentar estadísticament el nombre d'òocits madurs obtinguts. No es va observar diferències en implantació i embaràs clínic		Dies d'estimulació i la quantitat d'FSHr administrada van ser menors en el grup tractat amb LHr. Els nivells d'estradiol van ser més elevats en el grup tractat amb LHr. No es van trobar diferències significatives entre grups en el nombre d'òocits recuperats ni en el nombre d'òocits madurs

BIBLIOGRAFIA

1. Servei d'Informació i Estudi: FIVCAT.NET. Sistema d'informació sobre reproducció humana assistida. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2007.
2. Oliva G. Cicle de tractament en les tècniques de reproducció humana assistida. Delimitació del concepte. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat social. Generalitat de Catalunya; 2002. IN09/2002.
3. Oliva G, Estrada MD. Tractaments d'hiperestimulació ovàrica controlada en les tècniques de reproducció humana assistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat social. Generalitat de Catalunya; 2002. IN10/2002.
4. Rajmil L, Solà-Morales O. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Ús de l'hormona fol·liculostimulant recombinant (rFSH) comparada amb l'hormona gonadotropina coriònica humana (uhMG) en les tècniques de reproducció humana assistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.
5. Oliva G. Proposta de criteris de cobertura pública i priorització en la reproducció humana assistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2005.
6. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE); núm. 126, de 27/05/2006. p.19947.
7. Fauser BCJ, Macklon NS, Fauser B. Indications for IVF treatment: from diagnosis to prognosis. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, editors. Textbook of assisted reproductive techniques. Laboratory and clinical perspectives. Second ed. New York, NY (US): Taylor & Francis; 2004.
8. Sansone P, Aurilio C, Pace MC, Esposito R, Passavanti MB, Pota V, et al. Intensive care treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:109-18.
9. Jausoro A. Técnicas de Reproducción Humana Asistida. Vitoria-Gasteiz: Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco; 2000.
10. Matorras R, Hernández J, editores. Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Madrid: Adalia; 2007.
11. Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B. Fundamentos de reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A; 2009.
12. Hayden C. GnRH analogues: applications in assisted reproductive techniques. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(Suppl 1):S17-25.

13. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles [Withdrawn]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001299.
14. Larizgoitia I, Estrada MD, García-Altés A. FSH-recombinant com a adjuvant en la reproducció assistida. Algunes dades sobre eficiència de l'FSH recombinant en relació amb l'FSH de origen urinari. Barcelona; Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2000. BR02/2000.
15. Resolució per la qual es deixa sense efecte la disposició addicional de la Instrucció 02/97 del Servei Català de la Salut (CatSalut), validació sanitària de receptes mèdiques oficials del CatSalut, mitjançant la qual es va aprovar la prova pilot sobre racionalització i seguiment de la prescripció dels medicaments dels tractaments de reproducció humana assistida mitjançant fecundació in vitro. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2011.
16. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;5:CD001750.
17. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J, et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):445-52.
18. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265(4):175-82.
19. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004379.
20. Sunkara SK, Tuthill J, Khairy M, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y, et al. Pituitary suppression regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2007;15(5):539-46.
21. Mancini F, Tur R, Martínez F, Coroleu B, Rodríguez I, Barri PN. Gonadotrophin-releasing hormone-antagonists vs long agonist in in-vitro fertilization patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(3):150-5.
22. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):651-71.
23. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD005354.
24. Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod.* 2003;18(2):305-13.

25. Jee BC, Suh CS, Kim YB, Kim SH, Moon SY. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):132-7.
26. Al-Inany HG, Bou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(6):372-8.
27. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, Van der Veen F, Bossuyt PM, Van Wely M. 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;23(2):310-5.
28. Al-Inany HG, Bou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(1):81-8.
29. 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;80(5):1086-93.
30. 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):338-43.
31. Bayram N, Van Wely M, Van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002121.
32. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles [Withdrawn]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD002810.
33. Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Martins AM, Cornicelli J, et al. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(1):14-25.
34. Oliveira JB, Mauri AL, Petersen CG, Martins AM, Cornicelli J, Cavanha M, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulation hormone during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(2-3):67-75.
35. Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, Van Wely M. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005070.
36. Franco JG, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Cornicelli J, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(5):618-27.
37. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768-74.

38. Cabello Y, Gómez JL, Castilla JA, Marqueta J, Hernández J, Coreoleu B. Registro FIV-ICSI de la sociedad Española de fertilidad. Año 2006. Rev Iber Fert. 2009;26(supl 2):13-40.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu